

### הנדון: עדכון עלוני התכשיר Eviana Film-coated tablets

חברת נובו נורדיסק בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשיר.

#### חומרים פעילים:

Estradiol (as Hemihydrate) 0.5mg  
Norethisterone Acetate 0.1

#### ההתוויות הרשומות לתכשיר:

Eviana is indicated for women who have a uterus for the:

- Treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause.
- Prevention of postmenopausal osteoporosis. When prescribing solely for the prevention of postmenopausal osteoporosis therapy should only be considered for women at significant risk of osteoporosis and non-estrogen medications should be carefully considered .

The experience treating women older than 65 years is limited.

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתו מציינ טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו-מצצה מסמן טקסט שהורד מהעלון).  
נא לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו המכילים את כלל העדכונים.

#### עדכונים לעלון לרופא:

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

...

##### Breast cancer

The overall evidence ~~shows~~ ~~suggests~~ an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen and possibly also or oestrogen-only HRT that is dependent on the duration of taking HRT.

The randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative study (WHI), and a meta-analysis of prospective epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen HRT that becomes apparent after about 3 (1-4) years (see section 4.8).

~~The excess risk becomes apparent within a few years of use, but returns to baseline within a few (at most 5) years.~~ Results from a large meta-analysis showed that after stopping treatment, the excess risk will decrease with time and the time needed to return to baseline depends on the duration of prior HRT use. When HRT was taken for more than 5 years, the risk may persist for 10 years or more.

#### **4.8 Undesirable effects**

...

##### Breast cancer risk

An up to 2-fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined oestrogen-progestagen therapy for more than 5 years.

~~The~~ ~~Any~~ increased risk in users of oestrogen-only therapy is ~~substantially~~ lower than that seen in users of oestrogen-progestagen combinations.

The level of risk is dependent on the duration of use (see section 4.4).



Absolute risk estimations based on Results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and the largest meta-analysis of prospective epidemiological studies (MWS) are presented below:

Million Women Largest meta-analysis of prospective epidemiological studies – Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Age at start HRT range (years)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 5 years period (50-54 years)*	Risk ratio**	Additional cases per 1,000 HRT users after over 5 years' use (95% CI)
<b>Oestrogen-only HRT</b>			
50-65	13.39-12	1.2	2.74-2 (0-3)
<b>Combined oestrogen-progestagen</b>			
50-65	13.39-12	1.64-7	8.06 (5-7)

\* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in developed countries women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

\*\* Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use.

Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

Estimated additional risk of breast cancer after 10 years' use in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Age at start HRT (years)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 10 year period (50-59 years)*	Risk ratio	Additional cases per 1,000 HRT users after 10 years
<b>Oestrogen-only HRT</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>Combined oestrogen-progestagen</b>			
50	26.6	1.8	20.8

\* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in women with BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

...

## עדכונים לעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בתרופה

.....

#### **סרטן שד**

ישנן עדויות המצביעות על כך שיתכן שהשימוש שנטילת בטיפול הורמונלי חלופי משולב של אסטרוגן-פרוגסטגן, ייתכן אך אף גם שהשימוש בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד מגבירה את הסיכון לסרטן השד. הסיכון הנוסף תלוי במשך השימוש שלך בטיפול ההורמונלי החלופי. הסיכון הנוסף מתבהר מתברר תוך כמה מספר 3 שנים של שימוש. יחד עם זאת, הוא שב לנורמה מצב תקין תוך כמה שנים (5 שנים לכל היותר) לאחר הפסקת הטיפול, הסיכון המוגבר יורד עם הזמן, אך הוא עלול להימשך 10 שנים או יותר במידה ואם השתמשת בטיפול ההורמונלי החלופי למשך יותר מ-5 שנים.

#### **השוואה**

נשים בגיל 50-79, אשר אינן משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי, בממוצע, אצל 9 עד 17 מתוך 1,000 יאובחן סרטן שד על פני תקופה של 5 שנים.

עבור נשים בגיל 50-79, אשר משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן-פרוגסטגן במשך 5 שנים, יהיו 13 עד 23 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 4 עד 6 מקרים נוספים).



בקרב נשים בגילאים בין 50 ל-54, אשר אינן משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי, 13 עד 17 מתוך 1,000 במוצע יאובחנו עם סרטן שד על פני תקופה של 5 שנים.

בקרב נשים בגיל 50 אשר מתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד למשך 5 שנים, יהיו 16-17 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 0 עד 3 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגיל 50 אשר מתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי משולב אסטרוגן-פרוגסטגן למשך 5 שנים, יהיו 21 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 4-8 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגילאים בין 50 ל-59 שאינן משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי, 27 מכל 1,000 במוצע, יאובחנו עם סרטן שד על פני תקופה של 10 שנים.

בקרב נשים בנות 50 המתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד, למשך 10 שנים, יהיו 34 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 7 מקרים נוספים).

בקרב נשים בגיל 50 המתחילות להשתמש בטיפול הורמונלי חלופי משולב אסטרוגן-פרוגסטגן, למשך 10 שנים, יהיו 48 מקרים לכל 1,000 משתמשות (כלומר 21 מקרים נוספים).

העלוניים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום: נובו נורדיסק בע"מ, רח' עתיר ידע 1, כפר-סבא 4464301, ישראל. טלפון: 09-7630444, פקס: 09-7630456.

בברכה,  
שלומית צור  
רוקחת ממונה  
נובו נורדיסק בע"מ