



מרץ 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

Novofem Film-coated tablets עדכון עלוני התכשיר הנדון:

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

חומרים פעילים :

Estradiol (as hemihydrate) 1mg
Norethisterone Acetate 1 mg

ההתוויות הרשומות לתכשיר:

- Hormone Replacement Therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women with an intact uterus.
- Prevention of osteoporosis in postmenopausal women at a high risk of future fractures, who are tolerant of, or contraindicated for, other medicinal products approved for the prevention of osteoporosis.

The experience treating women older than 65 years is limited.

בהודעה זו מצינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתית מציין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון).
נא לעיין בעלוני 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 R-results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI-study) and the largest meta-analysis of prospective epidemiological studies ~~y~~ (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/m²)

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)
Oestrogen-only HRT			
50-65	13.3 9-12	1.2	2.7 1-2 (0-3)
Combined oestrogen-progestagen			
50-65	13.3 9-12	1.6 1.7	8.0 6 (5-7)

* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in developed countries women with BMI 27 (kg/m²).

** 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/m²)

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
Oestrogen-only HRT			
50	26.6	1.3	7.1
Combined oestrogen-progestagen			
50	26.6	1.8	20.8

* Taken from baseline incidence rates in England in 2015 in women with BMI 27 (kg/m²).

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

העדויות מצביעות על כך שנטילת טיפול הורמונלי חלופי משולב של אסטרוגן-פרוגסטגן ייתכן שגם או טיפול הורמונלי חלופי של אסטרוגן בלבד מגבירה את הסיכון לסרטן שד. הסיכון הנוסף תלוי במשך הזמן שאת בו את נטלת טיפול הורמונלי חלופי. הסיכון הנוסף מתבדר מתברר תוך כמה 3 שנים שנות טיפול. יחד עם זאת, המצב הוא שב לנורמה תוך כמה מספר שנים (לכל היותר 5). לאחר הפסקת הטיפול, הסיכון המוגבר יורד עם הזמן, אך הוא עלול להימשך 10 שנים או יותר אם השתמשת בטיפול ההורמונלי החלופי למשך יותר מ-5 שנים.

השוואה

בנשים בקרב נשים בגילאים בין 50 עד ל-54, אשר אינן נוטלות משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי, בממוצע, 13-9 עד 17 מתוך 1,000 בממוצע, יאובחנו בסרטן 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).

בקרוב נשים בגילאים בין 50 עד ל-59, אשר שאינן נוטלות 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). 27 מקרים לכל מתוך 1,000 משתמשות בממוצע יאובחנו עם סרטן שד לאורך 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).

העלונים 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