

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 1 mg estradiolu (ako estradiolvalerát) a 0,5 mg noretisterónacetátu. Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 65,78 mg. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné tablety o priemere 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HRT z anglického označenia *Hormone Replacement Therapy*) príznakov nedostatku estrogénu u žien po viac ako ročnej menopauze.

Na prevenciu osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom vzniku budúcich fraktúr, ktoré netolerujú alebo majú kontraindikovanú liečbu inými liekmi schválenými na prevenciu osteoporózy (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Gynovel je určený na kontinuálnu kombinovanú substitučnú hormonálnu liečbu žien s neporušenou maternicou. Podáva sa jedna tableta denne bez prerušenia, najlepšie vždy v rovnakom čase.

Na začiatku a pri pokračovaní liečby postmenopauzálnych príznakov by sa mala použiť najnižšia možná účinná dávka počas čo najkratšej doby (pozri časť 4.4)

Ak po troch mesiacoch liečby nedôjde k uspokojivému zmierneniu príznakov, je možné prejsť na kombinovaný liek obsahujúci vyššiu dávku.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

U žien s amenoreou, ktoré hormonálnu substitučnú liečbu neužívajú alebo u žien prechádzajúcich z iného kontinuálneho kombinovaného lieku HRT je možné začať liečbu Gynovelom ktorýkoľvek deň. U žien, ktoré prechádzajú zo sekvenčnej hormonálnej substitučnej terapie, by sa liečba mala začať ihneď po skončení krvácania spôsobeného ukončením liečby.

Zabudnutá dávka

Ak pacientka zabudne užiť jednu tabletu, môže tak urobiť v priebehu 12 hodín od obvyklej doby užívania; nepoužitú tabletu musí inak znehodnotiť. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku krvácania a špinenia.

4.3 Kontraindikácie

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka;
- Potvrdený alebo suspektný estrogén-dependentný malígny nádor (napr. rakovina endometria);
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy;
- Neliečená hyperplázia endometria;
- Predchádzajúca alebo súčasná trombóza žíl (trombóza hlbokých žíl alebo pľúcna embólia);
- Známe trombofilné poruchy (napr. proteín C, proteín S, alebo nedostatok antitrombínu, pozri časť 4.4);
- Aktívne alebo nedávne arteriálne tromboembolické ochorenia (napr. angína pectoris, infarkt myokardu);
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ výsledky pečeňových testov nedosiahli normálne hodnoty;
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Porfýria.

4.4 Osobité upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba hormonálnou substitučnou terapiou by sa mala začať iba v prípade, ak postmenopauzálne príznaky nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. V každom prípade by sa minimálne raz do roka malo dôkladne posúdiť riziko a prínos a ďalšie podávanie HRT by malo pokračovať iba ak prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy týkajúce sa rizík spojené s HRT v liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom k nízkej úrovni absolútneho rizika u mladších žien však môže byť pomer prínosov a rizík pre tieto ženy priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenie

Pred začiatkom alebo obnovením hormonálnej substitučnej terapie je treba získať kompletnú osobnú a rodinnú anamnézu. Lekárske vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) by malo vziať do úvahy zistené údaje, kontraindikácie a upozornenia na použitie liečiva.

V priebehu liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a charakter je pre každú ženu individuálny. Ženy musia byť upozornené, aké zmeny prsníkov by mali hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Rakovina prsníka“). Vyšetrenia, vrátane vyšetrení vhodnými zobrazovacími technikami napr. mamografiou, by mali byť vykonané podľa v súčasnosti bežnej screeningovej praxe, upravenej podľa individuálnych potrieb pacientky.

Okolnosti vyžadujúce dohľad

Pacientky sa musia starostlivo sledovať, ak sa u nich vyskytuje niektorý z nasledujúcich stavov, ak sa u nej vyskytol už v minulosti a/alebo sa zhoršil v priebehu tehotenstva alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby. Je nutné vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu v priebehu liečby Gynovelom objaviť znovu alebo sa môžu zhoršiť. Jedná sa predovšetkým o nasledujúce stavy:

- leiomyómy (fibroidy maternice) alebo endometrióza,
- tromboembolické ochorenia v anamnéze alebo prítomnosť ich rizikových faktorov (pozri nižšie),
- rizikové faktory estrogén-dependentných nádorov, napr. dedičnosť rakoviny prsníka prvého stupňa,
- hypertenzia,
- ochorenia pečene (napr. adenóm pečene),
- diabetes mellitus s cievnym poškodením alebo bez poškodenia ciev,

- cholelitiáza,
- migréna alebo (ťažká) bolesť hlavy,
- systémový lupus erythematosus (SLE),
- hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie),
- epilepsia,
- astma,
- otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečbu je treba ukončiť pri zistení kontraindikácií (pozri časť 4.3) a v nasledujúcich prípadoch:

- žltáčka (ikterus) alebo zhoršenie funkcie pečene,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- nový nástup migrenózných bolestí hlavy,
- tehotenstvo.

Hyperplázia endometria a karcinómu

U žien s intaktnou maternicou sa riziko hyperplázie endometria a karcinómu zvyšuje, ak sú estrogény dlhšiu dobu podávané samotné. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria u žien užívajúcich čisto estrogén je 2 až 12-násobne vyššie v porovnaní so ženami estrogény neužívajúcimi, v závislosti na dĺžke liečby a dávke estrogénu (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávajúť zvýšené riziko po dobu najmenej 10 rokov.

Periodické pridanie gestagénu, najmenej 12 dní počas 28-dňového mesačného cyklu alebo kontinuálne kombinovaná estrogén-gestagénová liečba zabraňuje nadmernému riziku spojenému iba s estrogénovou HRT u žien, ktorým nebola odstránená maternica.

V priebehu prvých mesiacov liečby môže dôjsť ku krvácaniu a špineniu. Ak sa krvácanie alebo špinenie objavuje po istej dobe liečby alebo pokračuje aj po ukončení liečby, je treba pátrať po príčine. Vyšetrenie môže spočívať v biopsii endometria, aby sa vylúčila endometriálna malignita.

Rakovina prsníka

Celkové údajokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HRT obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HRT.

- *Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom*
Randomizované, placebom kontrolované skúšanie "Women's Health Initiative" (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HRT obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1-4) rokoch (pozri časť 4.8).
- *HRT obsahujúca len estrogény*
Štúdia WHI neodhalila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii s použitím iba estrogénovej HRT. V observačných štúdiách sa väčšinou hlásilo malé zvýšenie rizika výskytu diagnostikovanej rakoviny prsníka, ktoré je nižšie ako riziko, ktoré sa zistilo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HRT. Ak sa HRT používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

HRT, obzvlášť kombinovaná estrogén-gestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže nepriaznivo ovplyvniť odhalenie rakoviny prsníka rádiologickými metódami.

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HRT obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HRT môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilové tromboembolické ochorenie

HRT je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom vzniku žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboké žilové trombózy alebo pľúcne embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvom roku HRT ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko žilovej tromboembolickej choroby (VTE) a HRT môže toto riziko zvyšovať. HRT je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory žilovej tromboembolickej choroby zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľké chirurgické zákroky, dlhodobú imobilitu, obezitu (BMI > 30 kg/m²), tehotenstvo/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE), a rakovinu. Neexistuje žiadny konsenzus o možnej funkcii krčových žíl pri žilovej tromboembolickej chorobe VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientok po operácii, je potrebné zvážiť preventívne opatrenia, aby sa zabránilo žilovej tromboembolickej chorobe VTE po operácii. Ak sa predpokladá dlhodobejšie znehybnenie po efektívnom chirurgickom výkone, s predstihom 4 - 6 týždňov sa odporúča prerušenie HRT. Liečba by nemala byť znovu obnovená, kým nie je žena úplne pohyblivá.

U žien bez osobných údajov o anamnéze VTE, ale s anamnézou vzniku trombóz v mladom veku u príbuzných v prvej línii, môže byť po starostlivom poradenstve ponúknutý screening s ohľadom na jeho možné obmedzenia (len časť trombofilných defektov je screeningom identifikovaná). Ak je trombofilný defekt identifikovaný, čo sa od trombóz u rodinných príslušníkov vylučuje alebo ak je defekt „ťažký“ (napr. antitrombín, proteín S alebo nedostatok proteínu C, alebo kombinácia defektov) HRT je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ženy, u ktorých je už chronická antikoagulačná liečba nastavená, vyžadujú starostlivé posúdenie pomeru prospechu a rizika užívania HRT.

Ak vznikne žilová tromboembolická choroba po začatí liečby, podávanie lieku sa musí ukončiť. Pacientkam je treba povedať, aby sa okamžite obrátili na svojho lekára v prípade, že si povšimnú možného príznaku tromboembolického ochorenia (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na prsiach, dýchavičnosť).

Ochorenie vencových tepien (CAD „Coronary artery disease“)

Z randomizovaných kontrolovaných štúdií sa nepreukázali žiadne dôkazy o ochrane proti infarktu myokardu u žien s alebo bez existujúcej CAD, ktoré dostali kombinovanú estrogén-gestagén liečbu alebo iba estrogénovú HRT.

- *Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*
Relatívne riziko CAD pri použití kombinovanej estrogén-gestagénovej HRT je mierne zvýšené. Napriek tomu, že východiskové absolútne riziko CAD je silne závislé na veku, početnosť prípadov CAD v dôsledku estrogén-gestagénovej liečby je veľmi nízke u zdravých žien, v období blízkom menopauze, ale s pokročilým vekom sa bude zvyšovať.
- *Čisto estrogénová liečba*
Údaje randomizovanej kontrolovanej štúdie nezistili žiadne zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii s použitím iba estrogénovej liečby.

Ischemická mozgová porážka

Kombinovaná estrogén-gestagénová a čisto estrogénová liečba sú spojené s až 1,5-násobným zvýšeným rizikom ischemickej mozgovej porážky. Relatívne riziko sa ani s vekom ani s časom od menopauzy nemení. Avšak, relatívne riziko mozgovej porážky je značne závislé na veku, celkové riziko mozgovej porážky u žien, ktoré užívajú HRT sa zvyšuje s vekom (pozri časť 4.8).

Ostatné okolnosti

Estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín, a preto by pacientky s dysfunkciou srdca alebo obličiek mali byť dôkladne sledované.

Ženy, u ktorých bola skoršie zaznamenaná hypertriglyceridémia, by mali byť v priebehu podávania estrogénnej substitúcie alebo hormonálnej substitučnej terapie dôkladne sledované, pretože v súvislosti s liečbou estrogénmi môžu byť zaznamenané vzácne prípady výrazného zvýšenia triglyceridov v plazme, ktoré vedú k vzniku pankreatitídy.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu, ktorý viaže hormóny štítnej žľazy (TBG), čo má za následok zvýšenie celkového objemu tyroidných hormónov v krvnom obeh, merané ako jód viazaný na bielkoviny (PBI); hladín T4 (merané stĺpcovou rádioimunoanalýzou, RIA) alebo hladín T3 (RIA). Vychytávanie T3 živicou je znížené, čo odráža zvýšenie TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 zostávajú bez zmien. Môže byť zvýšená hladina ďalších väzobných bielkovín v sére, t.j. globulínu viažuceho kortikosteroid (CBG), globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG vedúce ku zvýšeniu hladín cirkulujúcich kortikosteroidov, resp. pohlavných steroidov). Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov zostávajú bez zmeny. Hladiny ďalších plazmatických bielkovín môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplasmín).

Pacientky, ktoré vyžadujú hormonálnu substitučnú liečbu štítnej žľazy by mali mať počas HRT funkciu štítnej žľazy pravidelne monitorovanú, aby hladiny hormónov štítnej žľazy zostali v prijateľnom rozsahu.

HRT nezlepšuje kognitívne funkcie. Existuje nejaký dôkaz zvýšeného rizika pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začali používať kontinuálnu kombinovanú alebo čisto estrogénovú HRT po dosiahnutí veku 65 rokov.

Hodnoty ALT

Počas klinických skúšaní kombinovanou liečbou vírusovej infekcie hepatitídy C (hepatitis C vírus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a s dasabuvirom alebo bez neho sa zvýšila hladina transamináz (ALT) na viac ako päťnásobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien, ktoré užívajú lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho sa tiež u pacientiek liečených glekaprevirom/pibrentasvirom pozorovalo zvýšenie ALT a to predovšetkým u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC.

Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napríklad estradiol, mali zvýšenie hladiny ALT podobné ako ženy, ktoré neužívali žiadne estrogény. Avšak z dôvodu obmedzeného počtu žien užívajúcich iné druhy estrogénov je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní kombinovanej liečby liečivami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež režimom s glekaprevirom/pibrentasvirom (pozri časť 4.5).

Tablety Gynovelu obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a gestagénu môže byť zvýšený pri súčasnom užívaní látok známych ako induktory aktivity enzýmov metabolizujúcich lieky, najmä enzýmu cytochrómu P450, ako sú

antikonzulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz). Ritonavír, telaprevír a nelfinavír, aj keď je o nich známe, že pôsobia ako silné inhibítory, vykazujú naopak indukujúce vlastnosti, pokiaľ sú užívané súčasne so steroidnými hormónmi. Lieky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénu.

Klinicky môže viesť zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénu k zníženiu účinku a zmene profilu krvácania z maternice.

Lieky utlmujúce aktivitu pečeneých mikrozomálnych enzýmov metabolizujúcich lieky, napr. ketokonazol, môžu zvyšovať hladiny liečiv Gynovelu.

Súčasné podávanie cyklosporínu a lieku Gynovel môže spôsobiť zvýšenú hladinu cyklosporínu, kreatinínu a transamináz kvôli zníženému metabolizmu cyklosporínu v pečeni.

Bolo preukázané, že perorálne kontraceptíva obsahujúce etinylestradiol pri súčasnom podávaní s lamotrigínom výrazne znížia plazmatické koncentrácie lamotrigínu. Podobné interakcie môžu existovať medzi hormonálnou substitučnou liečbou HRT obsahujúcou estradiol a lamotrigínom. Pre zabezpečenie kontroly záchvatov môže byť potrebná úprava dávkovania lamotrigínu.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní kombinovanou liečbou vírusovej infekcie hepatitídy C (hepatitis C vírus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a s dasabuvirom alebo bez neho sa zvýšila hladina transamináz (ALT) na viac ako päťnásobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien, ktoré užívajú lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho sa tiež u pacientiek liečených glekaprevirom/pibrentasvirom pozorovalo zvýšenie ALT a to predovšetkým u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC.

Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je napríklad estradiol, mali zvýšenie hladiny ALT podobné ako ženy, ktoré neužívali žiadne estrogény. Avšak z dôvodu obmedzeného počtu žien užívajúcich iné druhy estrogénov je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní kombinovanej liečby liečivami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež režimom s glekaprevirom/pibrentasvirom (pozri časť 4.4).

Laboratórne vyšetrenia

Niektoré laboratórne testy môžu byť ovplyvnené liečbou estrogénmi, ako napríklad testy na toleranciu glukózy či testy na funkciu štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Gynovel nie je indikovaný v priebehu gravidity. Ak dôjde v priebehu užívania Gynovelu k otehotneniu, musí byť liečba okamžite ukončená.

Údaje z obmedzeného počtu gravidít, pri ktorých došlo k expozícii plodu, neukazujú na nepriaznivé účinky noretisterón acetátu na plod. Pri podávaní vyšších dávok než je bežné u antikoncepcie a HRT, bola zistená maskulinizácia plodov ženského pohlavia. Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií, ktoré súvisia s neúmyselnou expozíciou plodov kombinácií estrogénov a gestagénu, nenaznačujú žiaden teratogénny ani fetotoxický účinok.

Laktácia

Gynovel nie je v priebehu dojčenia indikovaný.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gynovel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie popisovaným nežiaducim účinkom zaznamenaným pri klinických štúdiách s estradiolvalerátom a noretisterónacetátom bolo krvácanie z pošvy a bolesť/citlivosť prsníkov, ktoré boli zistené približne u 10 – 20 % pacientok. Krvácanie z pošvy nastalo obvykle v prvých mesiacoch liečby. Bolesť prsníkov obvykle vymizla po niekoľkých mesiacoch. Všetky nežiaduce účinky pozorované v randomizovaných klinických štúdiách s vyššou početnosťou pre estradiolvalerát a noretisterónacetát v porovnaní s placebom a vyhodnotené ako možno súvisiace s liečbou, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Pozorované nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej frekvencie v rámci triedy orgánových systémov.

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
Infekcie a nákazy		Genitálna kandidóza alebo vaginitída, pozri tiež „Poruchy reprodukčného systému a prsníkov“			
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť, pozri tiež „Poruchy kože a podkožného tkaniva“		Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		Retencia tekutín, pozri „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“			
Psychické poruchy		Depresie alebo zhoršenie depresie	Nervozita		
Poruchy nervového systému		Migréna alebo zhoršenie migrény, bolesti hlavy			
Poruchy ciev			Povrchová tromboflebitída	Pľúcna embólia, žilové tromboembolic ké ochorenie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu (žalúdočno-črevného systému)		Nauzea	Bolesti brucha, brušná distenzia alebo brušný dyskomfort, plynatosť alebo nafukovanie		

Poruchy kože a podkožného tkaniva			Hirsutismus alebo akné, alopecia, vyrážka alebo pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta	Kľče nôh		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie, bolesť alebo citlivosť prsníkov	Opuch alebo zväčšenie prsníkov, maternicové fibroidy alebo zväčšenie alebo opakovaniamaternicových fibroidoy			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny opuch			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti			

Riziko rakoviny prsníka

Až 2-násobné zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú liečbu po dobu dlhšiu ako 5 rokov.

Zvýšené riziko pre ženy užívajúce liečbu obsahujúcu len estrogény je nižšie ako riziko, ktoré sa pozorovalo u žien užívajúcich kombinácie estrogénu-gestagénu.

Miera rizika je závislá na dĺžke trvania liečby (pozri časť 4.4).

Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií .

Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií**Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)**

Vek pri začatí HRT (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HRT počas obdobia 5 rokov (50-54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT po 5 rokoch
HRT obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m ²)			
<i>Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EU líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.</i>			

Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m²)

Vek pri začatí HRT (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HRT počas	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT po 5 rokoch

	obdobia 10 rokov (50-59 rokov)*		
HRT obsahujúca len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1
Liečba kombináciou estrogén-gestagén			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m ²)			
Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EU líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.			

US WHI study – dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Veková skupina (roky)	Výskyt na 1 000 žien v placebovej časti za 5 rokov	Stupeň rizika & 95% CI	Dodatočné prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT za 5 rokov (95% CI)
CEE čisto estrogénna			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE + MPA estrogén & gestagén ‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* WHI štúdie u žien po hysterektómii, u ktorých k zvýšeniu rizika rakoviny prsníka nedošlo.

‡ Ak bola analýza obmedzená na ženy, ktoré pred zaradením do štúdie neužívali HRT, nebolo v priebehu prvých 5 rokov zaznamenané zjavné zvýšenie rizika; po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u neužívajúcich žien.

Rakovina endometria

Postmenopauzálna žena s intaktnou maternicou

Riziko rakoviny endometria je asi 5 z 1 000 žien s maternicou, ktoré neužívali HRT.

U žien s intaktnou maternicou užívanie čisto estrogénovej HRT sa neodporúča, pretože zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti na dĺžke užívania iba estrogénov a na ich dávke sa zvýšenie rizika rakoviny endometria v epidemiologických štúdiách pohybovalo medzi 5 až 55 dodatočných prípadov diagnostikovaných na každých 1 000 žien vo veku medzi 50 a 65 rokmi. Pridanie gestagénu k čisto estrogénnej liečbe po dobu najmenej 12 dní cyklu môže tomuto zvýšenému riziku zabrániť. V Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HRT počas 5 rokov riziko vzniku rakoviny endometria nezvýšilo (RR 1,0 (0,8 - 1.2)).

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Užívanie HRT obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HRT, v porovnaní so ženami, ktoré HRT nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HRT počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilovej tromboembólie

HRT je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlbokaj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HRT (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdie WHI sú prezentované:

US WHI study – dodatočné riziko žilovej tromboembólie za 5 rokov užívania

Veková skupina (roky)	Výskyt na 1 000 žien v placebovej časti za 5 rokov	Stupeň rizika & 95% CI	Dodatočné prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT za 5 rokov
Čisto orálny estrogén*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinácia orálny estrogén-gestagén			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Štúdiá žien po hysterektómii.

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko ischemickej choroby srdca je mierne zvýšené u užívateľiek kombinovanej estrogén-gestagénovej HRT vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnej mozgovej porážky

Použitie čisto estrogénovej a estrogén-gestagénovej liečby je spojené až s 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej mozgovej porážky. Riziko hemoragickej mozgovej porážky nie je zvýšené počas užívania HRT.

Relatívne riziko je závislé na veku a na dĺžke užívania, avšak počiatočné riziko je silne závislé na veku, celkové riziko cievnej mozgovej porážky u žien, ktoré užívajú HRT sa s vekom zvyšuje, pozri časť 4.4.

US WHI study combined – dodatočné riziko ischemickej mozgovej porážky* po 5 rokoch užívania

Veková skupina (roky)	Výskyt na 1 000 žien v placebovej časti za 5 rokov	Stupeň rizika & 95% CI	Dodatočné prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT za 5 rokov
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nebolo urobené žiadne rozlíšenie medzi ischemickou a hemoragickou mozgovou porážkou.

Ďalšie nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s estrogén-gestagénovou liečbou:

- Poruchy žľazníka;
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, erythema nodosum a cievne purpura;
- Demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4);
- Suché oči;
- Zmena zloženia slz.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania perorálnymi estrogénmi sú napätie v prsiach, nevoľnosť, zvracanie a/alebo metroragia. Predávkovanie gestagénmi môže viesť k depresívnej nálade, únave, akné a hirsutizmu. Liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gestagény a estrogény fixné kombinácie, ATC kód: G03FA01

Estrogén a gestagén na kontinuálnu kombinovanú substitučnú liečbu (HRT).

Estradiol: syntetický 17 β -estradiol je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza úbytok produkcie estrogénu u žien v menopauze a zmiernuje prejavy menopauzy.

Estrogén bráni úbytku kostnej hmoty v dôsledku menopauzy alebo ovariektómie.

Noretisterónacetát: Keďže estrogény podporujú rast endometria, zvyšujú samotné estrogény riziko hyperplázie a rakoviny endometria. Pridanie gestagénu značne znižuje estrogénmi indukované riziko hyperplázie endometria u žien s intaktnou maternicou.

Informácie o klinickom hodnotení

Gynovel je bioekvivalentný s referenčnými tabletami obsahujúcimi 1 mg estradiolu/0,5 mg noretisterónacetátu, ktorých údaje z klinických štúdií sú k dispozícii.

- Úľava od symptómov z estrogén-deficiencie a krvácania
Úľava menopauzálnych symptómov bola dosiahnutá počas prvých niekoľkých týždňov liečby.

Gynovel je liek na kontinuálnu kombinovanú HRT podávanú za účelom zabránenia pravidelného krvácania v spojení s cyklickou alebo sekvenčnou HRT.

Amenorea bola pozorovaná u 90% žien v priebehu 9-12 mesiacov liečby. Nepravidelné krvácanie a/alebo špinenie sa objavilo u 27% žien počas prvých troch mesiacov liečby a u 10% počas 10-12 mesiacov liečby.

- Prevencia vzniku osteoporózy

Nedostatok estrogénu v menopauze súvisí so zvýšením metabolizmu kostí a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na hustotu kostného minerálu je závislý na veľkosti dávky. Ochrana je účinná, pokiaľ liečba pokračuje. Po prerušení HRT je rýchlosť úbytku kostnej hmoty podobná ako u žien, ktoré HRT neužívali.

Dôkazy zo štúdie WHI a meta-analýz štúdií dokazujú, že súčasné podávanie jednozložkovej HRT alebo HRT v kombinácii s gestagénom, prevažne zdravým ženám, znižuje riziko zlomenín bedrového kĺbu, chrbtice a ostatných zlomenín podmienených osteoporózou. HRT môže tiež zabrániť zlomeninám u žien s nízkou hustotou kostnej hmoty a/alebo zistenou osteoporózou, avšak dôkazy sú obmedzené.

Po 2 rokoch liečby s 1 mg estradiolu / 0,5 mg noretisterónacetátu, v bedrovej chrbtici priemerné zvýšenie hustoty kostného minerálu (BMD) od začiatku bolo 3,8% (95% interval spoľahlivosti 2,8% - 4,9%), v jednej publikovanej štúdií a 6,4% (3,8% - 6,9%) v ďalšej zverejnenej štúdií. Percento žien, ktoré si zachovalo alebo zvýšilo BMD v bedrovej zóne počas liečby bolo 87% v jednej štúdií.

Tablety s 1 mg estradiolu / 0,5 mg noretisterónacetátu mali tiež vplyv na BMD. Nárast od východiskových hodnôt v krčku stehennej kosti po 2 rokoch bol 1,8% \pm 4,1% (priemer \pm SD), $p < 0,05$ v porovnaní s východiskovou hodnotou) v jednej štúdií, ale iba o 0,7% (95% interval spoľahlivosti - 1,3% - 2,8%, $p < 0,18$ v porovnaní s placebom) v inom prípade, kde však bolo preukázané priemerné zvýšenie BMD v bedre po 2 rokoch 3,3% (1,7% - 5,0 %, $p < 0,001$ v porovnaní s placebom).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol valerát

Pretože estradiol valerát je rýchlo štiepený v tenkom čreve, črevnej sliznici a pečeni, zodpovedajú farmakokinetické vlastnosti perorálne podávanému estradiolu.

Estradiol je po perorálnom podaní z gastrointestinálneho traktu rýchlo a úplne absorbovaný. Maximálna plazmatická koncentrácia je obvyčajne dosiahnutá počas 5 – 8 hodín po podaní.

Plazmatický polčas je cca 12 – 14 hodín. Estradiol je v krvnom obehu viazaný na SHBG (37%) a albumín (61%), zatiaľ čo len 1 – 2 % ostávajú neviazané. Metabolizmus estradiolu prebieha predovšetkým v pečeni a v čreve, ale tiež v cieľových orgánoch. Estradiol sa mení predovšetkým na estrón a estriol. Tie sú ďalej vylučované žľazou, podstupujú enterohepatálny obeh a sú ďalej degradované skôr, než sú ako biologicky neaktívne glukuronidové a sulfátové konjugáty vylúčené močom (90 – 95 %) alebo ako nekonjugované v stolici (5 – 10 %).

Noretisterónacetát

Noretisterónacetát (NETA) je absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a jeho účinky trvajú najmenej 24 hodín. Maximálna koncentrácia v krvi sa obyčajne dosiahne v priebehu 1 až 4 hodín po perorálnom podaní. Noretisterónacetát podstupuje first-pass effect, pričom je transformovaný na noretisterón, ktorý je ďalej metabolizovaný a vylučovaný prevažne močom ako glukuronidový alebo sulfátový konjugát. Približne 97% nemetabolizovaného noretisterónu je viazaných na bielkoviny plazmy. Z uvedeného množstva je 61% viazaných na albumín a 36% na SHBG. Polčas nemetabolizovaného noretisterónu v plazme činí v priemere 10,15 hodiny (SD ± 5,46).

Bioekvivalencia bola potvrdená štúdiou vykonanou s Gynovelom a referenčnými tabletami obsahujúcimi 1 mg estradiolu / 0,5 mg noretisterónacetátu. Po podaní jednotlivej dávky Gynovelu bola aritmetická priemerná hodnota C_{max} 5,23 (SD ± 2,26) ng/ml pre noretisterón a 21,6 (SD ± 8,9) pg/ml pre estradiol.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Z dôvodu výrazných rozdielov medzi rôznymi živočíšnymi druhmi a medzi zvieratami a človekom majú predklinické výsledky z hľadiska aplikácie estrogénov u človeka iba obmedzenú predikčnú hodnotu.

U pokusných zvierat bol zistený embryo-letálny účinok estradiolu a estradiolvalerátu už pri relatívne nízkych dávkach; boli zistené malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia plodov mužského pohlavia.

Noretisterón, rovnako ako ďalšie gestagény vyvolával virilizáciu plodov ženského pohlavia u potkanov a opíc. Po podaní vysokých dávok noretisterónu bol pozorovaný embryo-letálny účinok.

Dlhodobé kontinuálne podávanie prírodných a syntetických estrogénov u niektorých živočíšnych druhov zvyšuje frekvenciu karcinómu prsníka, maternice, krčka maternice, pošvy, semenníkov a pečene. Dlhodobé kontinuálne podávanie noretisterónu u niektorých druhov zvierat, zvyšuje frekvenciu nádorov hypofýzy a vaječníkov u samíc, a pečene a prsníka u samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopovidón
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre v škatuľke.

Kalendárové blistrové balenie po 28 a 84 tabliet.

Blistrové balenia po 30 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adamed Czech Republic s.r.o.

Thámová 137/16

186 00 Praha 8 - Karlín

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 56/0048/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022