

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Novofem
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna červená filmom obalená tableta obsahuje:
estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu).

Jedna biela filmom obalená tableta obsahuje:
estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 1 mg.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy:
Každá červená filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy 37,3 mg
Každá biela filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy 36,8 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Červené filmom obalené, bikonvexné tablety s vyrytým označením NOVO 282. Priemer: 6 mm.

Biele filmom obalené, bikonvexné tablety s vyrytým označením NOVO 283. Priemer: 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri príznakoch vznikajúcich z nedostatku estrogénu u žien po menopauze najmenej 6 mesiacov po poslednej menštruácii.

Na prevenciu osteoporózy u postmenopauzálnych žien, s vysokým rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky, ktoré sú schválené na prevenciu osteoporózy (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Novofem je kontinuálny sekvenčný liek na HSL na perorálne použitie. Estrogén sa dávkuje kontinuálne. Progestagén sa pridáva počas 12 dní v každom 28 dňovom cykle sekvenčným spôsobom.

Podáva sa jedna tableta denne nasledovne: estrogénová liečba (červená filmom obalená tableta) počas 16 dní, potom počas 12 dní estrogén/progestagénová liečba (biela filmom obalená tableta). Po spotrebovaní poslednej bielej tablety liečba pokračuje nasledujúci deň prvou červenou tabletou z nového balenia. Menštruácii podobné krvácanie sa obyčajne objavuje na začiatku nového liečebného cyklu.

U žien, ktoré neužívajú HSL alebo u žien prechádzajúcich z kontinuálnej kombinovanej HSL, sa liečba liekom Novofem môže začať v ktorýkoľvek deň. U žien prechádzajúcich z inej sekvenčnej HSL sa má začať v nasledujúci deň po ukončení predchádzajúcej liečby.

Pri začatí a pokračovaní liečby postmenopauzálnych symptómov sa musí použiť najnižšia účinná dávka pre najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prechod na vyššiu dávku kombinovaného lieku môže byť indikovaný vtedy, ak po troch mesiacoch nedochádza k úľave príznakov.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, musí túto tabletu užiť hneď ako je to možné do nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, tabletu treba znehodnotiť. Zabúdanie užitia dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

4.3. Kontraindikácie

- Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka
- Potvrdené, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné nádory (napr. endometriálny nádor)
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy
- Neliečená endometriálna hyperplázia
- Predchádzajúce alebo súčasné žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4)
- Aktívne alebo predchádzajúce arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)
- Akútne alebo chronické ochorenie pečene, alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty
- Známa precitlivosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov s HSL sa má začať len kvôli príznakom, ktoré majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos a HSL má pokračovať len tak dlho, pokiaľ prínos prevažuje nad rizikom.

Údaje týkajúce sa rizika spojeného s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom na nízke absolútne riziko u mladších žien, pomer prínosu a rizika však môže byť priaznivejší pre tieto ženy, ako pre staršie ženy.

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenia

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí získať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie

a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôbené jednotlivkej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“). Vyšetrenia, zahŕňajúce vhodné zobrazovacie metódy napr. mamografia sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a majú byť prispôbené klinickým potrebám jednotlivkej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, príp. sa objavil a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka sa musí starostlivo sledovať. Je treba mať na pamäti, že tieto stavy sa môžu v zriedkavých prípadoch opakovať alebo zhoršiť počas liečby liekom Novofem:

- Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho
- Žlčové kamene
- Migréna alebo (silné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematosus
- Endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

- Žltáčka alebo zhoršenie pečeňových funkcií
- Významné zvýšenie krvného tlaku
- Nový výskyt bolesti hlavy migrenózneho typu
- Tehotenstvo.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu je zvýšené, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšené riziko rakoviny endometria u žien užívajúcich samotné estrogény sa pohybuje od 2- až do 12-násobku v porovnaní so ženami neužívajúcimi estrogény, v závislosti na dĺžke liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávajúť zvýšené riziko po dobu viac ako 10 rokov.

Pridanie progestagénu cyklicky počas najmenej 12 dní v mesiaci/28 dní cyklu, alebo kontinuálna kombinovaná estrogén-progestagénová liečba žien, ktoré nie sú po hysterektómii zabraňuje tomuto zvýšenému riziku spojeného s HSL samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť medzimenštruačné krvácanie a špinenie. Ak krvácanie alebo špinenie pokračuje po prvých mesiacoch liečby, objaví sa po určitom čase počas

liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-progestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

Randomizované, placebom kontrolované skúšanie Women's Health Initiative study (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-progestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch (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 HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávať 10 rokov alebo viac.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu 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 HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilová tromboembólia

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom rozvinutia žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofílnymi stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu (BMI >30 kg/m²), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie je zhoda o možnej úlohe varikózných žíl pri VTE.

U všetkých pacientov je potrebné uvažovať o profylaktických opatreniach na prevenciu vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhšia imobilizácia po elektívnej chirurgii odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa má znova začať až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale s anamnézou žilovej tromboembólie u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, môže sa uvažovať o skríningu po starostlivom

zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skrúningom).

Ak je identifikovaný trombofilický defekt, ktorý sa vylučuje so žilovou tromboembóliou u rodinných príslušníkov, alebo je „závažný“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liek má byť vysadený. Pacientky hneď ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudi, dýchavičnosť) majú okamžite navštíviť svojho lekára.

Ischemické ochorenie srdca (CAD)

V randomizovaných kontrolných štúdiách nie je žiaden dôkaz, o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestanénovú alebo len estrogénovú HSL.

Relatívne riziko vzniku ICHS počas užívania kombinovanej estrogén-progestagénovej HSL je mierne zvýšené. Pretože základné absolútne riziko ICHS je výrazne závislé od veku, počet ďalších prípadov ICHS kvôli užívaniu estrogén-progestagénov je veľmi nízky u zdravých žien blízko menopauzy, ale bude rásť s pribúdajúcim vekom.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je výrazne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Hypotyreóza

U pacientok, ktoré potrebujú substitučnú liečbu homónom štítnej žľazy, sa má pravidelne monitorovať funkcia štítnej žľazy počas HSL, aby sa zabezpečilo, že hladina hormónu štítnej žľazy ostáva v prijateľnom rozsahu.

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebné pozorne sledovať pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou.

Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou majú byť pozorne sledované počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov, čo vedie k pankreatitíde, ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného alebo získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viazaného na tyroid (thyroid binding globulin, TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (protein bound iodine PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo radioimunoanalýzou) alebo hladiny T3

(radioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené napr. globulín viažuci kortikoid (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín a ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú dôkazy o zvýšení rizika nožnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálnu kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.

Zvýšenie hladiny ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom a bez neho bolo zvýšenie ALT väčšie ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien užívajúcich etinylestradiol - obsahujúce lieky, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (combined hormonal contraceptives, CHC). Okrem toho aj u pacientiek, ktoré sa liečili glekaprevirom/pibrentasvirom, boli pozorované zvýšené hodnoty ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC. Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť, pozri časť 4.5.

Novofem tablety obsahujú laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú tento liek užívať.

4.5. Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a progestagénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P 450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir hoci sú známe ako silné inhibítory naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónami. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a progestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s kombinovaným liečebným režimom proti HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho sa u žien používajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC, významne častejšie vyskytli zvýšenia ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Ženy používajúce lieky s obsahom estrogénov iných ako etinylestradiol, ako napr. estradiol, mali mieru zvýšenia ALT

podobnú ženám, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak kvôli obmedzenému počtu žien používajúcich tieto iné estrogény, je pri súbežnom podávaní s kombinovaným liečebným režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho a tiež s liečebným režimom glekaprevir/pibrentasvir potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Niektoré laboratórne testy môžu byť ovplyvnené počas liečby estrogénmi, ako sú testy na glukózovú toleranciu alebo funkciu štítnej žľazy.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu pečňových mikrozomálnych enzýmy metabolizujúcich liekov, napr. ketokonazol, môžu zvyšovať hladiny cirkulujúcich liečiv lieku Novofem.

Súbežné podávanie cyklosporínu môže spôsobiť zvýšenú hladinu cyklosporínu, kreatíninu a transamináz v krvi, kvôli zníženému metabolizmu cyklosporínu v pečeni.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Novofem nie je indikovaný počas gravidity.

Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Novofem, liečba musí byť okamžite ukončená.

Klinické údaje z limitovaného počtu nechránených tehotenstiev naznačujú nežiaduce účinky noretisterónu na plod. Ak sa použijú vyššie dávky ako sú normálne používané v OC a HSL bola pozorovaná maskulinizácia ženského plodu.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúce podstatné neúmyselné vystavenie plodu kombináciám estrogénov a progestagénov nedokazujú ich teratogénny alebo embryotoxický vplyv.

Dojčenie

Novofem nie je indikovaný počas laktácie.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy vplyv lieku Novofem na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti:

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby v klinických štúdiách spojených s liekmi HSL podobnými lieku Novofem boli citlivosť prsníkov a bolesti hlavy (hlásené u $\geq 10\%$ pacientok).

Nežiaduce udalosti uvedené nižšie sa môžu objaviť počas liečby s estrogén-progestagénom.

Ich frekvencie sú odvodené z klinických skúšaní spojených s liekmi HSL podobnými ako je Novofem a z post-marketingovej štúdie s liekom Novofem.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; < 1/10	Menej časté ≥1/1000; < 1/100	Zriedkavé ≥1/10 000; <1/1000
Infekcie a nákazy		Vaginálna kandidóza		
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie
Psychické poruchy				Nervozita
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Migréna	Závrat
		Nespavosť	Porucha libida (bližšie nešpecifikovaná)	
		Depresia		
Poruchy ciev		Zvýšenie krvného tlaku. Zhoršenie hypertenzie	Periférna embólia a trombózy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Porucha trávenia	Vracanie	Hnačka
		Bolesť brucha		Nadúvanie
		Plynatosť		
		Nauzea		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Choroby žlčníka	
			Žlčové kamene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Alopécia	Akné
		Svrbenie		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy, a spojivového tkaniva			Svalové kŕče	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Citlivosť prsníkov	Krvácanie z pošvy		Fibroidy maternice
		Zhoršenie fibroidov maternice		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Edémy		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		

Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií sú nižšie uvedené tie, ktoré boli spontánne popísané a sú podľa všeobecného úsudku možným dôsledkom liečby liekom Novofem. Výskyt hlásení nežiaducich reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

- Nezhubné a zhubné nádory (vrátane cýst a polypov): Rakovina endometria
- Poruchy imunitného systému: Generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)
- Psychické poruchy: Úzkosť
- Poruchy nervového systému: Mozgová príhoda
- Ochorenia oka: Poruchy zraku

- Srdcové poruchy: Infarkt myokardu
- Cievne poruchy: Zhoršenie hypertenzie
- Ochorenia pečene a žlčových ciest: Zhoršenie cholelitiázy žlčníka, znovuobjavenie sa cholelitiázy
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: Seborea, angioneurotický edém, hirsutizmus
- Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Hyperplázia endometria, vulvovaginálne svrbenie
- Laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: Zníženie hmotnosti.

Iné nežiaduce reakcie, ktoré boli popísané v súvislosti s estrogén/progestagénovou liečbou:

- Kožné a podkožné poruchy: Chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, hemorágické erupcie, cievna purpura
- Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4)
- Suchosť očí
- Zmeny zloženia slzného filmu.

Riziko rakoviny prsníka

Až 2-násobne zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.

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

Úroveň rizika je závislá na dĺžke doby užívania (pozri časť 4.4).

Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného placebo 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 HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50 – 54 rokov)*	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	13,3	1,2	2,7
Liečba kombináciou estrogén-progestagén			
50	13,3	1,6	8,0

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

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

Vek pri začatí HSL (roky)	Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali	Pomer rizika	Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po
---------------------------	--	--------------	--

	HSL počas obdobia 10 rokov (50 – 59 rokov)*		10 rokoch
HSL obsahujúca len estrogény			
50	26,6	1,3	7,1
Liečba kombináciou estrogén-progestagén			
50	26,6	1,8	20,8

* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m²)

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 štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidenca na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
CEE samotné estrogény			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogén-progestagén**			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	4 (0-9)

* WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti na dĺžke užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiách menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdiu Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL 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 HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL 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 HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilovej tromboembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu:

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidenca na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
Perorálne samotné estrogény*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Perorálna kombinácia estrogén-progestagén			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

*Štúdia so ženami bez maternice

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Užívanie samotných estrogénov a estrogén-progestagénová liečba je spojená s až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je silne závislé na veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidenca na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSL po 5-rokoch* (95% CI)
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

* Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou.

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 citlivosť prsníkov, nauzea, vracanie a/alebo metrorágia. Predávkovanie progestagénmi môže viesť k depresívnej nálade, únave, akné a hirsutizmu.

Liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá, ATC kód: G03FB05.

Estradiol: liečivo, syntetický 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza nedostatok produkcie estrogénu u žien po menopauze a zmiernuje príznaky menopauzy.

Estrogény zabraňujú úbytku kostnej hmoty u žien po menopauze alebo ovarektómii.

Noretisterónacetát: syntetický progestagén. Keďže estrogény podporujú rast endometria, neoponované estrogény zvyšujú riziko hyperlázie endometria a rakoviny. Pridanie progestagénu znižuje estrogénom indukované riziko hyperplázie endometria u žien, ktorým maternica nebola odstránená.

K úľave postmenopauzálnych príznakov dochádza počas prvých pár týždňov liečby.

V postmarketingovej štúdii sa objavilo krvácanie z vysadenia s priemernou dĺžkou trvania 3-4 dni u 91% žien, ktoré užívali Novofem dlhšie ako 6 mesiacov. Krvácanie z vysadenia obvyčajne začína pár dní po poslednej tablete progestagénovej fázy.

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený so zvýšenými zmenami na kostiach a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý na dávke. Ochrana je účinná tak dlho pokiaľ trvá liečba. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analyzovaných štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, estrogény samotné alebo v kombinácii s progestagénom – podávané prevažne zdravým ženám – znižuje riziko zlomenín bedra, stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Randomizované, dvojito slepé, placebom-kontrolované štúdie dokázali, že 1 mg estradiolu zabráni úbytku minerálov v kostiach v období po prechode a zvyšuje hustotu minerálov v kostiach. Odozva v chrbtici, krčku a trochantere stehrovej kosti bola jednotlivo 2,8%; 1,6% a 2,5% po dvojročnom užívaní 1 mg 17 β -estradiolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní 17 β -estradiolu v mikronizovanej forme dochádza k jeho rýchlej absorpcii z tráviaceho traktu. Najprv je prvostupňovo metabolizovaný pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi a dosahuje vrchol koncentrácie v plazme približne 27 pg/ml (rozsah 13–40 pg/ml), ktorý sa dosahuje po podaní 1 mg za 6 hodín. Plocha pod krivkou ($AUC_{(0-tz)}$)=629 h x pg/ml. Polčas 17 β - estradiolu je okolo 25 hodín. V krvi sa viaže 37 % na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG), 61 % na albumín a zvyšok 1-2% je v neviazanej forme. Metabolizmus 17 β - estradiolu prebieha najmä v pečeni a črevách, ale tiež v cieľových orgánoch za tvorby málo aktívnych alebo neaktívnych metabolitov, vrátane estrónu, catecholestrogénov a niekoľkých síranov estrogénu

a glukuronidov. Estrogény sú vylučované žľou, hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatálny obeh) a vylučuje sa najmä močom v biologicky inaktívnej forme.

Po perorálnom podaní noretisterónacetátu je tento rýchlo absorbovaný a transformovaný na noretisterón (NET). Tento je metabolizovaný v prvom stupni pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi. Po podaní jednorazovej dávky NET dosiahne vrchol koncentrácie v plazme približne 9 ng/ml (rozsah 6–11 ng/ml), ktorý dosahuje po podaní 1 mg o 1 hodinu. Plocha pod krivkou ($AUC_{(0-tz)}=29 \text{ h} \times \text{pg/ml}$). Koncový polčas NET je okolo 10 hodín. NET sa viaže na SHBG (36%) a na albumín (61%). Najdôležitejšie metabolity sú izoméry 5 α -dihydro-norethisterónu a tetrahydro-noretisterónu, ktoré sú vylučované prevažne močom ako síranové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu nie je ovplyvnená noretisterónacetátom.

Farmakokinetické vlastnosti u starších pacientok neboli študované.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách s estradiolom a noretisterónacetátom poukazujú na estrogénne a progestagénne vplyvy, tak ako sa očakávalo. V predklinických štúdiách obe zložky stimulujú nežiaduci účinok reprodukčnej toxicity hlavne embryotoxické účinky a vznik anomálií v urogenitálnom trakte. Profil toxicity estradiolu a noretisterónacetátu je dobre známy. Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem už spomínaných v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku, a ktoré všeobecne platia pre hormonálnu substitučnú liečbu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Biele a červené tablety obsahujú:

Monohydrát laktózy
Kukuričný škrob
Hydroxypropylcelulóza
Mastenec
Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Biela filmom obalená tableta:
Hypromelóza, triacetín a mastenec.

Červená filmom obalená tableta:
Hypromelóza, červený oxid železitý (E172), dioxid titaničitý (E171), propylénglykol a mastenec.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte pri teplote nad 25°C. Neuchovávajúte v chladničke. Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v balení s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou.

Balenie s kalendáre číslovanou kruhovou stupnicou obsahuje 28 tabliet a pozostáva z troch častí:

- Základ je vyrobený zo sfarbeného neprehľadného polypropylénu.
- Viečko kruhového tvaru je vyrobené z priehľadného polystyrénu.
- Stredná kruhová stupnica je vyrobená zo sfarbeného nepriehľadného polystyrénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

NovoNordisk A/S
Novo Allé
DK- 2880 Bagsvaerd
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0291/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023