SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Novofem potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna červená potahovaná tableta obsahuje:
1 mg estradiolu (jako hemihydrát estradiolu)

Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje:
1 mg estradiolu (jako hemihydrát estradiolu) a 1 mg norethisteron-acetátu

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna červená potahovaná tableta obsahuje 37,3 mg monohydrátu laktosy
Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje 36,8 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Červené potahované tablety, bikonvexní, na jedné straně vyraženo Novo 282. Průměr: 6 mm.

Bílé potahované tablety, bikonvexní, na jedné straně vyraženo Novo 283. Průměr: 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční terapie (HST) symptomů nedostatku estrogenů u žen po menopauze, minimálně 6 měsíců od poslední menstruace.

Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích fraktur, které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými léčivými přípravky určenými pro prevenci osteoporózy (viz též bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Novofem je přípravek kontinuální sekvenční HST k perorálnímu podání. Estrogen je podáván kontinuálně. Progestagen se přidává 12 dní každého 28denního cyklu sekvenčním způsobem.

Denně se užívá jedna tableta následujícím způsobem: estrogenová léčba (červená potahovaná tableta) se užívá 16 dní, následuje 12denní estrogen/progestagenová léčba (bílé potahované tablety).

Po užití poslední bílé tablety pokračuje léčba další den první červenou tabletou nového balení. Krvácení podobné menstruaci se obvykle objeví na začátku dalšího cyklu léčby.

U žen, které neužívají hormonální substituční terapii nebo u žen převáděných z kontinuálního kombinovaného HST přípravku lze s léčbou přípravkem Novofem začít kterýkoliv vhodný den. U žen

převáděných z jiného režimu sekvenční hormonální terapie má léčba začít následující den po ukončení předchozího režimu.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

Na vyšší dávku kombinovaného přípravku lze přejít, pokud po 3 měsících léčby není úleva symptomů dostačující.

Jestliže si pacientka zapomněla vzít tabletu, má ji užít co nejdříve, jak je to možné v průběhu následujících 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, nepoužitá tableta má být znehodnocena. Vynechání dávky může zvýšit pravděpodobnost krvácení a špinění.

4.3 Kontraindikace

- známá, prodělaná nebo suspektní rakovina prsu
- známé, prodělané nebo suspektní estrogenně-dependentní maligní tumory (např. endometriální karcinom)
- nediagnostikované krvácení z genitálií
- neléčená hyperplazie endometria
- prodělaná nebo současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4))
- současné nebo dříve prodělané arteriální tromboembolické příhody (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- akutní nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se testy jaterních funkcí nevrátily k normálu
- známá hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku
- porfyrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba hormonální substituční terapií má být zahájena pouze pokud postmenopauzální symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě má být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST by mělo pokračovat, jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy pomocí HST jsou omezené. Avšak vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen může být poměr přínosů a rizika u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením nebo obnovením hormonální substituční terapie (HST) je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu spolu s vyšetřením (včetně vyšetření pánve a prsou), které by mělo vzít v úvahu zjištěné údaje, kontraindikace a upozornění. V průběhu léčby doporučujeme periodické prohlídky, jejichž charakter a frekvence je individuální pro jednotlivé pacientky. Ženy je třeba upozornit, jaké změny prsů mají hlásit lékaři či zdravotní sestře (viz níže Rakovina prsu). Vyšetření včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, mají být prováděna v souladu s aktuálními screeningovými postupy a modifikována na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

Stavy vyžadující dohled:

Pokud se vyskytují následující okolnosti, nebo se vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství či při dřívější hormonální léčbě, má být pacientka pečlivě sledována. Je třeba brát v úvahu, že při léčbě přípravkem Novofem se mohou zhoršit nebo se znovu objevit tyto stavy, zejména:

- leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz níže)
- rizikové faktory nádorů podmíněných estrogeny, např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně,
- hypertenze
- jaterní poruchy (např. adenom jater)
- diabetes mellitus s poškozením cév či bez poškození cév
- cholelitiáza
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy
- systémový lupus erythematosus
- v anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz dále)
- epilepsie
- astma
- otoskleróza

Důvody okamžitého vysazení léčby

Léčbu je třeba vysadit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- žloutenka nebo poruchy jaterních funkcí
- významné zvýšení krevního tlaku
- nový výskyt migrénové bolesti hlavy
- těhotenství

Endometriální hyperplasie a rakovina

U žen, jimž nebyla odstraněna děloha, se riziko hyperplazie a rakoviny endometria zvyšuje, jsou-li po delší dobu podávány samotné estrogeny. Hlášené zvýšení rizika rakoviny endometria u pacientek užívajících samotné estrogeny je 2 až 12krát vyšší ve srovnání s ženami, které HST neužívají, a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může zvýšené riziko přetrvávat nejméně 10 let.

Cyklické přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní v měsíci/28denní cyklus nebo kontinuální kombinovaná estrogen-progestagenová léčba u žen, jimž nebyla odstraněna děloha, zabraňují nadměrnému riziku spojenému s hormonální substituční léčbou samotným estrogenem.

V průběhu prvních měsíců léčby se může vyskytnout krvácení ze spádu a špinění. Pokud krvácení či špinění trvá déle než jen několik prvních měsíců léčby, projeví se po určité době léčby nebo pokračuje, byla-li léčba přerušena, je třeba vyšetřit jeho původ, což může zahrnovat biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

Rakovina prsu

Všeobecné důkazy prokazují zvýšené riziko rakoviny prsu u žen, které užívají kombinovanou estrogen-progestagenovou HST a nebo hormonální substituční léčbu samotným estrogenem. Toto riziko je závislé na délce léčby HST.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women´s Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST. Toto riziko se projevuje po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HST. Pokud byla HST užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

Přípravky HST, zvláště přípravky kombinované estrogen-progestagenové léčby zvyšují denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologické stanovení rakoviny prsu.

Rakovina vaječníků

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků u žen, které užívají HST obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HST může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Venózní tromboembolie

Hormonální substituční terapie (HST) je spojena s 1,3 až 3krát vyšším rizikem vzniku venózní tromboembolie, tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku venózní tromboembolie a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózní tromboembolie jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (body mass index > 30 kg/m^2), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Role varikózních žil při vzniku venózní tromboembolie není potvrzena.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabraňující vzniku pooperační venózní tromboembolie. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno přechodné vysazení HST 4 až 6 týdnů před operací. Léčba by neměla být obnovena, dokud žena není opět zcela pohyblivá.

Ženám, které v anamnéze venózní tromboembolii nemají, avšak venózní tromboembolie se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening. Je však nutno pečlivě zvážit omezení screeningu, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trobmofilní defekt, kdy je vyloučena venózní tromboembolie u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Pokud vznikne venózní tromboembolie po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky mají být informovány, že musí kontaktovat svého lékaře ihned, jakmile se u nich objeví potenciální tromboembolické symptomy (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na prsou, dušnost).

Choroba věnčitých tepen (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných studií nevyplývá důkaz o ochraně proti infarktu myokardu u žen s existující CAD či bez ní, jež užívaly kombinovanou estrogen-progestagenovou léčbu či léčbu samotnými estrogenovými přípravky.

Relativní riziko CAD během užívání kombinované estrogen-progestagenové HST je lehce zvýšeno. Vzhledem k tomu, že absolutní výchozí CAD je silně závislé na věku, je počet dodatečných případů CAD, které jsou důsledkem estrogen-progestagenové léčby, u zdravých žen blížících se menopauze velmi nízký, avšak bude se zvyšovat s přibývajícím věkem.

Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba i léčba samotnými estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

Hypotyreóza
U pacientek vyžadujících substituční léčbu hormonem štítné žlázy musí být během užívání HST pravidelně monitorována funkce štítné žlázy, aby bylo zajištěno, že hladiny hormonu štítné žlázy budou udrženy v přijatelném rozmezí.

Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, proto pacientky se srdečním nebo ledvinovým onemocněním mají být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla zaznamenána předchozí hypertriglyceridemie, mají být během estrogenové nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože při aplikaci estrogenové terapie byly u takových pacientek zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení triglyceridů v plazmě, které vedly k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr T3 je nižší, neboť odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 zůstávají nezměněné. Může být zvýšena hladina dalších vazebných bílkovin v séru, tj. globulinu vážícího kortikoidní hormony (CBG), globulinu vážícího pohlavní hormony, což vede ke zvýšení hladiny kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů zůstávají beze změny. Hladina dalších plazmatických bílkovin může být zvýšena (substrát angiotensinogen/renin, alfa-I-antitrypsin a ceruloplazmin).

Užívání HST nezlepšuje kognitivní funkce. Existuje však určitý důkaz o zvyšujícím se riziku předpokládané demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky či pouze estrogenovými přípravky po 65. roku života.

Zvýšení hladin ALT

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s a bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny; avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících tyto jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou

léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem. Viz bod 4.5.

Přípravek Novofem tablety obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměly tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus estrogenů a progestagenů může být zvýšen současným užíváním látek, indukujících enzymy metabolizující léky, zejména cytochrom P450, jako jsou antikonvulziva (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfektiva (rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, i když jsou známé jako silné inhibitory, mohou paradoxně při současném podávání mít indukující vlastnosti. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám profilu děložního krvácení.

Vliv HST s estrogeny na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi HST a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s a bez dasabuviru, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny; avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících tyto jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s kombinovanou léčbou léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj a také léčbou glekaprevirem/pibrentasvirem (viz bod 4.4).

Léčba estrogenem může ovlivnit některá laboratorní vyšetření, například glukózový test tolerance nebo funkci štítné žlázy.

Léčivé látky, jež inhibují aktivitu jaterních mikrosomálních enzymů metabolizujících léky, např. ketokonazol, mohou zvyšovat hladinu léčivých látek přípravku Novofem v krvi.

Současné podávání cyklosporinu může způsobit zvýšení hladin cyklosporinu, kreatininu a transamináz v krvi v důsledku sníženého metabolizmu cyklosporinu v játrech.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Novofem není během těhotenství indikován.
Dojde-li během užívání přípravku Novofem k otěhotnění, má být léčba okamžitě přerušena.

S ohledem na klinická data, údaje o omezeném počtu těhotenství, při nichž došlo k expozici plodu, dokládají nepříznivé účinky norethisteronu na plod. Při podávání vyšších dávek přípravků perorální

antikoncepce a hormonální substituční terapie, než je běžné, byla zjištěna maskulinizace plodů ženského pohlaví.

Výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů kombinaci estrogenů a progestagenů, nenaznačují teratogenní, ani fetoxický účinek.

Kojení

Přípravek Novofem není během kojení indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Novofem nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické zkušenosti

Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené během léčby v klinických studiích prováděné s přípravkem HST podobným přípravku Novofem byly citlivost prsů a bolest hlavy (hlášeno u ≥10 % pacientek).

Nežádoucí účinky zmíněné níže mohou vznikat během estrogen/progestagenové léčby.

Jejich frekvence je odvozená z klinických studií prováděných s přípravkem HST podobným přípravku Novofem a z postmarketingového sledování přípravku Novofem.

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté ≥1/10**	**Časté ≥1/100; <1/10**	**Méně časté ≥1/1 000; <1/100**	**Vzácné ≥1/10 000; <1/1 000**
Infekce a infestace		Vaginální kandidóza		
Poruchy imunitního systému				Alergická reakce
Psychiatrické poruchy				Nervozita
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Točení hlavy, nespavost, deprese	Migréna, poruchy libida blíže nespecifikované poruchy	Závrať
Cévní poruchy		Zvýšení krevního tlaku, zhoršení hypertenze	Periferní embolie a trombóza	
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie, bolesti břicha, plynatost, nausea	Zvracení	Průjem, otoky
Poruchy jater a žlučových cest			Onemocnění žlučníku, žlučové kameny	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus	Alopecie	Akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové křeče	

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Citlivost prsů	Vaginální hemoragie, zhoršení děložních fibroidů		Děložní fibroidy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém		
Vyšetření		Zvyšování tělesné hmotnosti		

Zkušenosti z postmarketingového sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků léku byly spontánně hlášeny i dále uvedené nežádoucí účinky, o nichž panuje názor, že mohou s léčbou přípravkem Novofem souviset. Frekvenci výskytu těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů určit:

– Benigní a maligní neoplazie (včetně cyst a polypů): rakovina endometria.
– Poruchy imunitního systému: generalizované reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce/šok)
– Psychiatrické poruchy: úzkosti
– Poruchy nervového systému: cévní mozková příhoda
– Oční poruchy: poruchy vidění
– Srdeční poruchy: infarkt myokardu
– Cévní poruchy: zhoršení hypertenze
– Poruchy jater a žlučových cest: zhoršená cholelitiáza, opakovaná cholelitiáza.
– Poruchy kůže a podkožní tkáně: seborea, angioneurotický edém, hirsutismus
– Poruchy reprodukčního systému a prsu: hyperplazie endometria, vulvovaginální pruritus
– Vyšetření: snížení tělesné hmotnosti.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s podáváním estrogenů/progestagenů:
– poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, multiformní erytém, nodózní erytém, hemoragické erupce, vaskulární purpura
– předpokládaná demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4)
– suchost očí
– změna ve složení slzného filmu

Riziko rakoviny prsu

U žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST po dobu delší než 5 let je hlášeno až dvojnásobně zvýšené riziko diagnostikování rakoviny prsu.

U pacientek užívajících samotné estrogeny je zvýšení rizika nižší, než riziko pozorované u kombinované estrogen-progestagenové léčby.

Míra rizika je závislá na době užívání (viz bod 4.4).

Odhady absolutního rizika založené na výsledcích nejrozsáhlejší randomizované placebem kontrolované studie (WHI) a nejrozsáhlejší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií jsou prezentovány dále.

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HST (roky)	**Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly,**	**Poměr rizik**	**Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po pětiletém období**

	v pětiletém období (50-54 let)*		
HST obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinovaná estrogen-progestagenová terapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).
Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HST (roky)	**Incidence na 1 000 žen, které HST nikdy neužívaly, v desetiletém období (50–59 let)***	**Poměr rizik**	**Další případy na 1 000 žen, které užívaly HST po desetiletém období**
HST obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m²).
Pozn.: Protože se výchozí incidence rakoviny prsu liší v jednotlivých zemích EU, bude se také počet případů rakoviny prsu navíc proporcionálně měnit.

US WHI studie – dodatečné riziko rakoviny prsu po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	**Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo**	**Poměr rizika a 95% CI**	**Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)**
CEE samotný estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogen-progestagen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI studie u žen, jimž byla odňata děloha a které nevykazovaly zvýšené riziko rakoviny prsu.
** Pokud byla analýza omezena na ženy, které před započetím studie neužívaly HST, nebylo během prvních 5 let léčby zjevné zvýšené riziko. Po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen neužívajících HST.

Riziko rakoviny endometria

U žen s intaktní dělohou neužívajících HST je riziko rakoviny endometria cca 5 případů na každých 1 000 žen.

U žen s intaktní dělohou není užívání HST na bázi samotných estrogenů doporučeno, neboť to zvyšuje riziko rakoviny endometria (viz bod 4.4).

V závislosti na délce užívání samotných estrogenů a na dávce estrogenů roste riziko rakoviny endometria v epidemiologických studiích v rozsahu 5 až 55 diagnostikovaných případů navíc na každých 1 000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progestagenu k terapii samotnými estrogeny po dobu minimálně 12 dní v cyklu může zabránit tomuto zvýšenému riziku. V MWS nezvýšilo užívání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HST po dobu 5 let riziko rakoviny endometria (RR =1,0 (0,8-1,2)).

Riziko rakoviny vaječníků

Užívání HST obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječníků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječníků přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko venózní tromboembolie

HST je spojena s 1,3 až 3 násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózní tromboembolie, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže.

WHI studie – dodatečné riziko venózní tromboembolie po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	**Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo**	**Poměr rizika a 95% CI**	**Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)**
Samotný estrogen podávaný perorálně*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Kombinace estrogen-progestagen podávaná perorálně			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie u žen, jimž byla odňata děloha.

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u žen nad 60 let užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HST lehce zvýšeno (viz bod 4.4)

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem či estrogen/progestagenem je spojena s až 1,5 násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.
Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

WHI studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	**Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větvi užívající placebo**	**Poměr rizika a 95% CI**	**Případy navíc za 5 let užívání na 1 000 žen užívajících HST (95% CI)**
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nebyl činěn rozdíl mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování perorálními estrogeny jsou citlivost prsů, nauzea, zvracení a/nebo metroragie. Předávkování progestageny může vést k depresivním náladám, únavě, akné a hirsutismu. Léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestiny a estrogeny, sekvenční přípravky. ATC kód: G03FB05.

Estradiol: Léčivá látka, syntetický 17ß-estradiol je chemicky a biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek produkce estrogenu u žen po menopauze a zmírňuje symptomy menopauzy.
Estrogeny brání úbytku kostní tkáně v důsledku menopauzy nebo ovariektomie.

Norethisteron-acetát: Syntetický progestagen. Protože estrogeny podporují růst endometria, zvyšují samostatné estrogeny riziko hyperplazie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu snižuje riziko hyperplazie endometria vyvolané estrogeny u žen, jimž nebyla odňata děloha.

Ke zmírnění postmenopauzálních symptomů dochází během několika počátečních týdnů léčby.

V postmarketingovém sledování docházelo u 91 % žen, které užívaly Novofem déle než 6 měsíců, k pravidelnému krvácení o průměrné délce 3-4 dny. Toto krvácení se obvykle objevovalo několik dnů poté, co byla užita poslední tableta progestagenové fáze.

Nedostatek estrogenu v menopauze souvisí se zvýšeným kostním metabolismem a úbytkem kostní hmoty. Účinek estrogenů na denzitu kostního minerálu je závislý na výši dávky. Ochrana je účinná, dokud léčba pokračuje. Po ukončení HST je rychlost úbytku kostní hmoty podobná jako u žen, které HST neužívaly.

Důkazy ze studie WHI a meta-analýz studií dokládají, že HST podávaná převážně zdravým ženám, ať již samotného estrogenu nebo kombinovaného s progestagenem, redukuje riziko zlomenin kyčle, páteře a jiných osteoporotických zlomenin. HST také může zabránit zlomeninám u žen s nízkou hustotou kostní hmoty a/nebo zjištěnou osteoporózou, avšak údaje o tom jsou omezené.

Randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studie ukázaly, že 1 mg estradiolu působí preventivně proti postmenopauzální ztrátě kostních minerálů a zvyšuje kostní denzitu. Odpověď v páteři, krčku femuru a trochanteru je 2,8%, 1,6% a 2,5% respektive, po 2 leté léčbě 1 mg samotného 17beta- estradiolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání 17beta- estradiolu v mikronizované formě dochází k rychlému vstřebání z gastrointestinálního traktu. First-pass efekt probíhá ve značné míře v játrech a dalších vnitřních orgánech a dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně 27 pg/ml (rozpětí 13-40 pg/ml) během 6 hodin po příjmu 1 mg. Plocha pod křivkou (AUC_{0-tz}) = 629 h x pg/ml. Poločas 17beta-estradiolu je 25 hodin. Cirkuluje vázaný na SHBG (37%) a albumin (61%), zatímco pouze 1-2%

zůstávají nevázána. Metabolismus 17beta- estradiolu probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či inaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a řady estrogenových sulfátů a glukuronidů. Estrogeny jsou vylučovány žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatický oběh), a jsou eliminovány hlavně močí v biologicky inaktivní formě.

Po perorálním podání se norethisteron-acetát rychle vstřebává a je transformován na norethisteron (NET). First-pass efekt probíhá v játrech a dalších vnitřních orgánech. Po podání jedné dávky dosahuje NET maximální plasmatickou koncentraci 9 ng/ml (rozpětí 6-11 ng/ml) během 1 hodiny po příjmu 1 mg. Plocha pod křivkou (AUC_{0-tz}) = 29 h x pg/ml. Konečný poločas NET je asi 10 hodin. NET se váže na SBHG (36%) a na albumin (61%). Nejdůležitějšími metabolity jsou izomery 5alfa-dihydro-NET a tetrahydro-NET, které se vylučují hlavně močí jako sulfátové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu není ovlivněna norethisteron-acetátem.

Farmakokinetické vlastnosti u starších osob nebyly studovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech s estradiolem a norethisteron-acetátem prokázaly očekávané estrogenní a progestagenní účinky. Obě látky vyvolaly v preklinických studiích reprodukční toxicity nežádoucí účinky, zejména embryotoxické účinky a anomálie vývoje urogenitálního traktu. Pokud se týká dalších preklinických účinků, toxikologický profil estradiolu i norethisteron-acetátu je dobře znám a nemá žádné zvláštní riziko pro člověka kromě údajů uvedených v jiných částech Souhrnu údajů o přípravku, které se obecně týkají hormonální substituční terapie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Červené i bílé tablety obsahují:
Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Hyprolosu
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva
Bílé potahované tablety:
Hypromelosa, triacetin a mastek

Červené potahované tablety:
Hypromelosa, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E171), propylenglykol a mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1×28 tablet nebo 3×28 tablet v kalendářovém otočném balení.

Kalendářové otočné balení s 28 tabletami se skládá ze 3 částí:
- podklad vyrobený z barevného neprůhledného polypropylenu,
- prstencové víčko z průhledného polystyrenu,
- centrální číselník z barevného neprůhledného polystyrenu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/005/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 9. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 9. 2024