POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Novofem filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena rdeča filmsko obložena tableta vsebuje:
1 mg estradiola (v obliki estradiol hemihidrata).

Ena bela filmsko obložena tableta vsebuje:
1 mg estradiola (v obliki estradiol hemihidrata) in 1 mg noretisteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena rdeča filmsko obložena tableta vsebuje 37,3 mg laktoze monohidrata.
Ena bela filmsko obložena tableta vsebuje 36,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rdeče filmsko obložene bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom NOVO 282. Premer: 6 mm.

Bele filmsko obložene bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom NOVO 283. Premer: 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju, ki so zadnjo menstruacijo imele pred več kot 6 meseci.

Preprečevanje osteoporoze pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju z visokim tveganjem za zlome v prihodnje, ki ne prenašajo ali imajo kontraindikacije za druga zdravila, odobrena za preprečevanje osteoporoze (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Novofem je kontinuirano sekvenčno zdravilo za HNZ in se uporablja peroralno. Odmerjanje estrogena je kontinuirano. Progestogen je sekvenčno dodan 12 dni vsakega 28-dnevnega ciklusa.

Vsak dan je treba vzeti eno tableto v naslednjem zaporedju: estrogensko zdravljenje (rdeča filmsko obložena tableta) 16 dni in nato estrogensko-progestogensko zdravljenje (bela filmsko obložena tableta) 12 dni.

Po zaužitju zadnje bele tablete se zdravljenje naslednji dan nadaljuje s prvo rdečo tableto novega pakiranja. Na začetku novega ciklusa zdravljenja se ponavadi pojavi menstruaciji podobna krvavitev.

Ženske, ki HNZ ne uporabljajo, in tiste, ki preidejo s kontinuiranega kombiniranega zdravila za HNZ, lahko zdravljenje z zdravilom Novofem začnejo kateri koli dan, ki jim ustreza. Ženske, ki preidejo z druge sekvenčne sheme HNZ, morajo začeti zdravljenje naslednji dan po zaključku prejšnje sheme.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Zamenjava s kombiniranim zdravilom z višjim odmerkom utegne biti indicirana, če po 3 mesecih ne pride do olajšanja simptomov.

Če bolnica pozabi vzeti tableto, mora pozabljeno tableto vzeti čim prej v naslednjih 12 urah. Če je preteklo več kot 12 ur, je potrebno tableto zavreči. V primeru pozabljenega odmerka se poveča verjetnost vmesne krvavitve in krvavkastega izcedka.

4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem,
- znani estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), v anamnezi ali sum nanje,
- diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna
- embolija),
- znana trombofilna motnja (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina (glejte poglavje 4.4)),
- aktivna ali nedavna arterijska trombembolična bolezen (npr. angina pektoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali anamneza o bolezni jeter, v kolikor se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je HNZ dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Dokazi o tveganjih, povezanih z zdravljenjem prezgodnje menopavze z uporabo HNZ so omejeni. Zaradi nizke ravni absolutnega tveganja pri mlajših ženskah, bi lahko bilo ravnotežje med koristjo in tveganjem bolj ugodno pri mlajših ženskah, kot pri starejših.

<u>Zdravniški pregled in spremljanje</u>
Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) mora temeljiti na dobljenih podatkih in kontraindikacijah ter opozorilih za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah v dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak dojke«, spodaj). Preiskave, vključno s primernimi metodami slikanj, npr. mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

<u>Stanja, ki zahtevajo nadzor</u>
Če je katero od spodaj naštetih stanj prisotno, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem, je treba bolnico natančno nadzirati. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Novofem ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni, zlasti:
- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,

– dejavniki tveganja za trombembolične motnje (glejte spodaj),
– dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka dojke v 1. kolenu,
– hipertenzija,
– bolezni jeter (npr. adenom jeter),
– diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
– holelitiaza,
– migrena ali (hud) glavobol,
– sistemski eritematozni lupus,
– anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj),
– epilepsija,
– astma,
– otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja
Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega:
– zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
– pomembno zvišanje krvnega tlaka,
– novonastali glavobol migrenskega tipa,
– nosečnost.

Hiperplazija endometrija in karcinom endometrija
Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinoma na njem. Opisano tveganje za raka endometrija se pri ženskah, ki jemljejo samo estrogene, poveča od 2 do 12-krat v primerjavi z neuporabnicami, odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Po končanju zdravljenja je tveganje lahko povečano še več kot 10 let.

Pri nehisterektomiranih ženskah dodajanje progestogena ciklično vsaj 12 dni na mesec/28-dnevni ciklus ali stalno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prepreči čezmerno tveganje, povezano z estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavkast izcedek. Če se vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek nadaljuje po prvih mesecih zdravljenja, se pojavi po določenem času med zdravljenjem ali se nadaljuje še po prekinitvi zdravljenja, je treba vzrok raziskati; to lahko obsega tudi biopsijo endometrija zaradi izključitve endometrijskega malignoma.

Rak dojke
Zbrani dokazi kažejo povečanje tveganja za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in v metaanalizi prospektivnih epidemioloških študijah so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1–4) letih (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot 5 let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, zlasti kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, povečuje gostoto na mamografskih posnetkih. To lahko neugodno vpliva na radiološko odkrivanje raka dojke.

Rak jajčnikov
Rak jajčnikov se pojavlja veliko redkeje kot rak dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestogenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po

prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranega HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija
HNZ je povezano z 1,3 do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, podaljšana imobilizacija, debelost (indeks telesne mase > 30 kg/m^2), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ prekiniti od 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo venske trombembolije v zgodnji starosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejanje odkrije le del trombofilnih motenj).

HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena z vensko trombembolijo povezana trombofilna motnja ali če je motnja "huda" (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristi in tveganja HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je zdravilo treba prenehati uporabljati. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

Bolezen koronarnih arterij
Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala zaščite pred miokardnim infarktom pri ženskah z obstoječo boleznijo koronarnih arterij ali brez nje, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ.

Med uporabo kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ se relativno tveganje za bolezni koronarnih arterij nekoliko poveča. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezni koronarnih arterij zelo odvisno od starosti, je pri zdravih ženskah blizu menopavze število dodatnih primerov te bolezni zaradi uporabe estrogensko-progestogenske kombinacije zelo majhno, a se z višjo starostjo poveča.

Ishemična možganska kap
Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

Hipotiroidizem
Bolnicam, ki prejemajo nadomestke ščitničnih hormonov je treba med uporabo HNZ redno preverjati delovanje ščitnice za zagotovitev, da so ščitnični hormoni znotraj sprejemljivih koncentracijskih območji.

Druga stanja
Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem opisani redki primeri velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so povzročili pankreatitis.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG – thyroid binding globulin) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodidom (PBI – protein-bound iodine), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preskusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preskusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. Zvišane so lahko še druge vezavne beljakovine v serumu, tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG – corticoid binding globulin), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG – sex-hormone-binding globulin), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin in ceruloplazmin).

HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki kažejo, da je tveganje za verjetno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Zvišanje vrednosti ALT
V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

Zdravilo Novofem vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovo estrogenov in progestogenov lahko zveča sočasna uporaba snovi, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, zlasti encime citokroma P450; med takšnimi so antiepileptiki (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
Ritonavir, telaprevir in nelfinavir, ki so sicer znani kot močni zaviralci, pa – nasprotno – med sočasno uporabo s steroidnimi hormoni delujejo kot induktorji. Zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko inducirajo presnovo estrogenov in progestogenov.

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestogenov povzroči zmanjšanje učinka in spremembe maternicnih krvavitev.

Vpliv zdravil za HNZ, ki vsebujejo estrogen, na delovanje drugih zdravil
Hormonski kontaceptivi, ki vsebujejo estrogene, pomembno zmanjšajo plazemsko koncentracijo lamotrigina, kadar se uporabljajo sočasno, zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina. To lahko zmanjša nadzor epileptičnih napadov. Čeprav morebitnega medsebojnega delovanja med hormonskim nadomestnim zdravljenjem in lamotriginom niso preučevali, je pričakovati, da obstaja podobno medsebojno delovanje, ki bi lahko pri ženskah, ki jemljejo obe zdravili sočasno, vodilo v poslabšanje nadzora epileptičnih napadov.

Farmakodinamično medsebojno delovanje
V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z estrogeni lahko vpliva na nekatere laboratorijske preiskave, npr. test za glukozno toleranco ali delovanje ščitnice.

Zdravila, ki zavrejo aktivnost jetrnih mikrosomskih encimov, vpletenih v presnovo zdravil, npr. ketokonazol, lahko povečajo koncentracijo učinkovin zdravila Novofem v obtoku.

Sočasna uporaba ciklosporina in zdravila Novofem lahko povzroči povečane krvne koncentracije ciklosporina, kreatinina in transamidaz zaradi zmanjšanega metabolizma ciklosporina v jetrih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zdravila Novofem se med nosečnostjo ne sme jemati.
Če ženska med uporabo zdravila Novofem zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Klinični podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti kažejo neželene učinke noretisterona na plod. Ob odmerkih, večjih od tistih, ki se ponavadi uporabljajo v pripravkih za peroralno kontracepcijo in HNZ, so opažali maskulinizacijo ženskih plodov.

Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda kombinacijam estrogenov in progestogenov, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje
Zdravila Novofem se med dojenjem ne sme jemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi zdravilo Novofem vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Klinične izkušnje
V kliničnih preskušanjih z zdravilom za HNZ, podobnim zdravilu Novofem, sta bila najpogosteje opisana neželena učinka občutljivost dojk in glavobol (poročana v ≥ 10 % bolnic).

Med estrogensko-progestogenskim zdravljenjem se lahko pojavijo spodaj našteti neželeni učinki.

Navedene pogostnosti izvirajo iz kliničnih preskušanj z zdravilom za HNZ, podobnim zdravilu Novofem, in iz študije pomarketinškega spremljanja zdravila Novofem.

Organski sistem	**zelo pogosti ≥ 1/10**	**pogosti ≥ 1/100, < 1/10**	**občasni ≥ 1/1000, < 1/100**	**redki ≥ 1/10 000, < 1/1000**
Infekcijske in parazitske bolezni		nožnična kandidoza		
Bolezni imunskega sistema				alergijska reakcija
Psihiatrične motnje				živčnost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	migrena	vrtoglavica
		nespečnost	motnja libida (ne dodatno opredeljena)	
		depresija		
Žilne bolezni		zvišan krvni tlak poslabšanje hipertenzije	periferna embolija in tromboza	
Bolezni prebavil		dispepsija	bruhanje	driska
		bolečine v trebuhu		napenjanje
		flatulenca		
		navzea		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
			bolezen žolčnika	
			žolčni kamni	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija	akne
		pruritus		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči	
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk	krvavitev iz nožnice		maternični miomi
		poslabšanje materničnih miomov		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edemi		
Preiskave		povečanje telesne mase		

Izkušnje po začetku trženja

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov na zdravilo so bili spontano prijavljeni spodaj opisani; po splošni presoji so lahko povezani z uporabo zdravila Novofem. Pogostnost poročanja teh spontanih neželenih učinkov na zdravilo je nemogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak endometrija,
- bolezen imunskega sistema: generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- psihiatrične motnje: anksioznost
- bolezni živčevja: možganska kap,
- očesne bolezni: motnje vida,
- bolezni srca: miokardni infarkt,
- žilne bolezni: poslabšanje hipertenzije,
- bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: poslabšanje holelitiaze, ponoven pojav holelitiaze,
- bolezni kože in podkožja: seboreja, angionevrotični edem, hirzutizem,

– bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus,
– preiskave: zmanjšanje telesne mase.

V povezavi z drugimi estrogensko-progestogenskimi zdravljenji so bili opisani naslednji neželeni učinki:
– bolezni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, hemoragičen izpuščaj, žilna purpura,
– verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4),
– suhe oči,
– spremembe v sestavi solznega sloja.

Tveganje za raka dojke
Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, je opisano do 2-krat večje tveganje za diagnosticiranje raka dojke.

Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in-progestogena.

Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).

Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	**Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ, v 5– letnem obdobju (50-54 let)***	**Razmerje tveganja**	**Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 5 letih**
Samo estrogensko HNZ			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinacija estrogena in progestogena			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m²).
Opomba: Ker se osnovna a incidenca raka dojke po državah EU razlikuje, se bo temu sorazmerno spreminjalo tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	**Incidenca na 1000 žensk, ki niso nikoli uporabljale hormonskega nadomestnega zdravljenja v 10-letnem obdobju (50–59 let)***	**Razmerje tveganja**	**Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ po 10 letih**
Samo estrogensko HNZ			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinacija estrogena in progestogena			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m²).
Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke po državaah EU razlikuje, se bo temu sorazmerno spreminjalo tudi število dodatnih primerov raka dojke.

Študije *US WHI* – dodatno tveganje za raka dojke po 5-letni uporabi

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)
Samo estrogen – CEE			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
CEE+MPA estrogen-progestogen**			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

* Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele večjega tveganja za raka dojke.
** Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih ni bilo opaznega večjega tveganja zaradi zdravljenja. Po 5 letih je bilo tveganje večje kot med neuporabnicami.

Tveganje za raka endometrija
Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1000 žensk z maternico, ki ne prejemajo HNZ.

Pri ženskah z maternico samo estrogensko HNZ ni priporočljivo, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Odvisno od trajanja samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah povečalo za 5 do 55 dodatnih diagnosticiranih primerov na 1000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 12 dni na ciklus lahko prepreči to večje tveganje. V študiji *Million Women Study* 5-letno kombinirano (sekvenčno ali stalno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8–1,2)).

Tveganje za raka jajčnikov
Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

Tveganje za vensko trombembolijo
HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj.

Študije *WHI* – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)
Samo estrogen peroralno*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinirani estrogen-progestogen peroralno			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Študija pri ženskah brez maternice.

Tveganje za bolezen koronarnih arterij

Tveganje za bolezen koronarnih arterij je nekoliko večje pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap
Uporaba samo estrogenskega ali estrogensko-progestogenskega zdravljenja sta povezani z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragična kap) se med HNZ ne poveča.
To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, nasprotno pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti. Celotno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ se s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

Študije *WHI* skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap* v 5 letih uporabe

Razpon starosti (leta)	**Incidenca na 1000 žensk v kraku s placebom v 5 letih**	**Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja**	**Dodatni primeri na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih uporabe (95 % interval zaupanja)**
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja peroralnih estrogenov so občutljivost dojk, navzea, bruhanje in/ali metroragija. Preveliko odmerjanje progestogenov lahko povzroči depresijo, izčrpanost, akne in hirzutizem. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, dvo- ali trifazna zdravila, oznaka ATC: G03FB05.

Estradiol: učinkovina, sintezni 17β-estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča izpad nastajanja estrogena pri ženskah v pomenopavzalnem obdobju in blaži menopavzne simptome.

Estrogeni preprečujejo izgubljanje kostne mase po menopavzi ali ovariektomiji.

Noretisteronacetat: sintetični progestogen. Estrogeni spodbujajo rast endometrija, zato neoponirani estrogeni povečujejo tveganje za hiperplazijo endometrija in za raka endometrija. Dodatek

progestogena pri nehisterektomiranih ženskah zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki je povezano z estrogenom.

Do olajšanja pomenopavznih simptomov pride v prvih tednih zdravljenja.

V študiji nadzora po začetku trženja so se redne odtegnitvene krvavitve, ki so v povprečju trajale od 3 do 4 dni, pojavile pri 91 % žensk, ki so Novofem jemale 6 mesecev. Odtegnitvena krvavitev se je ponavadi začela nekaj dni po zadnji tableti progestogenske faze.

Pomanjkanje estrogenov v menopavzi je povezano z večjim presnovnim obratom kosti in zmanjšanjem kostne mase. Učinek estrogenov na kostno mineralno gostoto je odvisen od odmerka. Kaže, da je zaščita učinkovita, dokler traja zdravljenje. Kostna masa se po prekinitvi HNZ zmanjšuje podobno hitro kot pri ženskah, ki niso bile zdravljene.

Ugotovitve preskušanja WHI in meta-analiziranih preskušanj kažejo, da trenutno (tj. potekajoče) HNZ, samo estrogensko ali v kombinaciji s progestogenom, uporabljeno pri pretežno zdravih ženskah, zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in drugih osteoporotičnih zlomov. HNZ lahko tudi prepreči zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali razvito osteoporozo, vendar so dokazi o tem omejeni.

Randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije so pokazale, da 1 mg estradiola preprečuje pomenopavzno izgubo kostnih mineralov in povečuje mineralno gostoto kosti. Po 2-letni uporabi 1 mg neoponiranega 17ß-estradiola je bil odziv v hrbtenici 2,8 %, v stegneničnem vratu 1,6 % in v trohantru 2,5 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se 17β-estradiol v mikronizirani obliki hitro absorbira iz prebavil. Podvržen je znatni presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 27 pg/ml (razpon: 13–40 pg/ml) – doseže v 6 urah po zaužitju 1 mg. Površina pod krivuljo ($AUC_{(0\text{-}tz)}$) = 629 h x pg/ml. Razpolovni čas 17β-estradiola je približno 25 ur. Kroži vezan na SHBG (37 %) in albumin (61 %); nevezanega je samo približno 1–2 %. 17β-estradiol se presnavlja predvsem v jetrih in črevesu, a tudi v ciljnih organih; presnova vključuje nastajanje manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, med njimi estrona, kateholestrogenov ter več estrogenskih sulfatov in glukuronidov. Estrogeni se izločijo v žolču, hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatično kroženje), v glavnem pa se izločajo z urinom v biološko neaktivni obliki.

Po peroralni uporabi se noretisteronacetat hitro absorbira in spremeni v noretisteron (NET). Podvržen je presnovi prvega prehoda v jetrih in drugih enteričnih organih; največjo koncentracijo v plazmi – približno 9 ng/ml (razpon: 6–11 ng/ml) – doseže v 1 uri po zaužitju 1 mg. Površina pod krivuljo ($AUC_{(0\text{-}tz)}$) = 29 h x pg/ml. Terminalni razpolovni čas NET je približno 10 ur. NET se veže na SHBG (36 %) in na albumin (61 %). Najpomembnejši presnovki so izomeri 5α-dihidro-NET in tetrahidro-NET, ki se v glavnem izločijo v urinu kot sulfatni ali glukuronidni konjugati.

Noretisteronacetat ne vpliva na farmakokinetične lastnosti estradiola.

Farmakokinetične lastnosti pri starejših ljudeh niso raziskane.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije estradiola in noretisteronacetata na živalih so pokazale estrogenske in progestogenske učinke, kot je pričakovano. Obe spojini sta v predkliničnih študijah toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja izzvali neželene učinke, zlasti embriotoksične učinke in anomalije v razvoju urogenitalnega trakta. Kar zadeva druge predklinične učinke, so toksične značilnosti estradiola in noretisteronacetata dobro znane in ne razkrivajo za človeka nobenih posebnih tveganj poleg tistih, ki so obravnavana v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila in ki na splošno veljajo za hormonsko nadomestno zdravljenje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Bele in rdeče tablete vsebujejo:
laktozo monohidrat
koruzni škrob
hidroksipropilcelulozo
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga
Bele filmsko obložene tablete:
hipromeloza, triacetin in smukec.

Rdeče filmsko obložene tablete:
hipromeloza, rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), propilenglikol in smukec.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 x 28 tablet in 3 x 28 tablet v koledarskem pakiranju.

Koledarsko pakiranje z 28 tabletami je sestavljeno iz 3 delov:
- podlage iz obarvanega, neprozornega polipropilena,
- obročastega pokrovčka iz prozornega polistirena,
- osrednje kazalne ploščice iz obarvanega, neprozornega polistirena.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/01133/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.05.2003
Datum zadnjega podaljšanja: 19.10.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 09. 2024