Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety tbl 84x1mg/0,5 mg**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 10:18:26**
Interné číslo záznamu:	**1641**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0048/08-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**47653**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FA - Gestagény a estrogény, fixné kombinácie**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**03/2008**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 1 mg estradiolu (ako estradiolvalerát) a 0,5 mg noretisterónacetátu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 65,78 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Biele, okrúhle, bikonvexné tablety o priemere 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

Zabudnutá dávka

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

4.3 Kontraindikácie

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

- Porfýria.

4.4 Osobité upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenie

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

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

Okolnosti vyžadujúce dohľad

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

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

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

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

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

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

Hyperplázia endometria a karcinómu

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

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

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

Rakovina prsníka

Súhrnné dôkazy naznačujú zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombináciu estrogén-gestagénu a prípadne iba estrogénovú HRT, ktorá je závislá na dĺžke užívania HRT.

- *Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*

Randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia " Women’s Health Initiative Study" (WHI)
a epidemiologické štúdie sú konzistentné so zistením zvýšeného rizika rakoviny prsníka u
žien užívajúcich kombinovanú estrogén-gestagénovú liečbu v rámci HRT, k čomu zjavne dochádza po asi po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

- *Čisto estrogénová liečba*

Štúdia WHI neodhalila žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien po hysterektómii s použitím iba estrogénovej HRT. Pozorovacie štúdie vykazujú väčšinou malé zvýšenie rizika ochorenia karcinómu prsníka, ktoré je podstatne nižšie ako u žien užívajúcich estrogén-gestagénovú kombináciu (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale vracia sa k východiskovým hodnotám počas niekoľkých (najviac piatich) rokov po ukončení liečby.

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

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

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

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

Žilové tromboembolické ochorenie

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

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

Všeobecne uznávané rizikové faktory žilovej tromboembolickej choroby zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľké chirurgické zákroky, dlhodobú imobilitu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), tehotenstvo/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE), a rakovinu. Neexistuje žiadny konsenzus o možnej funkcii kŕčových žíl pri žilovej tromboembolickej chorobe VTE.

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

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

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

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

Ochorenie vencových tepien (CAD „Coronary artery disease“)

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

- *Kombinovaná estrogén-gestagénová liečba*

Relatívne riziko CAD pri použití kombinovanej estrogén-gestagénovej HRT je mierne zvýšené. Napriek tomu, že východiskové absolútne riziko CAD je silne závislé na veku, početnosť prípadov CAD v dôsledku estrogén-gestagénovej liečby je veľmi nízke u zdravých žien, v období blízkom menopauze, ale s pokročilým vekom sa bude zvyšovať.

- *Čisto estrogénová liečba*

Údaje randomizovanej kontrolovanej štúdie nezistili žiadne zvýšené riziko CAD u žien po hysterektómii s použitím iba estrogénovej liečby.

Ischemická mozgová porážka

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

Ostatné okolnosti

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

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

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

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

Estrogény môžu ovplyvniť alebo zhoršiť príznaky angioedému, a to najmä u žien s dedičným angioedémom.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a gestagénu môže byť zvýšený pri súčasnom užívaní látok známych ako induktory aktivity enzýmov metabolizujúcich lieky, najmä enzýmu cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz). Ritonavír, telaprevír a nelfinavír, aj keď je o nich známe, že pôsobia ako silné inhibítory, vykazujú naopak indukujúce vlastnosti, pokiaľ sú užívané súčasne so steroidnými hormónmi. Lieky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a gestagénu.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Údaje z obmedzeného počtu gravidít, pri ktorých došlo k expozícii plodu, neukazujú na nepriaznivé účinky noretisterón acetátu na plod. Pri podávaní vyšších dávok než je

bežné u antikoncepcie a HRT, bola zistená maskulinizácia plodov ženského pohlavia. Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií, ktoré súvisia s neúmyselnou expozíciou plodov kombinácií estrogénov a gestagénu, nenaznačujú žiaden teratogénny ani fetotoxický účinok.

Laktácia

Gynovel nie je v priebehu dojčenia indikovaný.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

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

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté (≥1/10)**	**Časté (≥1/100 až <1/10)**	**Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)**	**Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)**

Infekcie a nákazy	Genitálna kandidóza alebo vaginitída, pozri tiež „Poruchy reprodukčného systému a prsníkov“			
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť, pozri tiež „Poruchy kože a podkožného tkaniva“		
Poruchy metabolizmu a výživy	Retencia tekutín, pozri „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“			
Psychické poruchy	Depresie alebo zhoršenie depresie	Nervozita		
Poruchy nervového systému	Migréna alebo zhoršenie migrény, bolesti hlavy			
Poruchy ciev		Povrchová tromboflebitída	Pľúcna embólia, žilové tromboembolické ochorenie	

Poruchy gastrointestinálneho traktu (žalúdočno-črevného systému)		Nauzea	Bolesti brucha, brušná distenzia alebo brušný dyskomfort, plynatosť alebo nafukovanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Hirsutismus alebo akné, alopécia, vyrážka alebo pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta	Kŕče nôh
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie, bolesť alebo citlivosť prsníkov	Opuch alebo zväčšenie prsníkov, maternicové fibroidy alebo zväčšenie alebo opakovaniematernicových fibroidoy	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny opuch	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	
Rakovina prsníka			

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

Akékoľvek zvýšené riziko pri použití čisto estrogénovej liečby je podstatne nižšie, ako je pozorované pri kombinácii estrogén-gestagénu.

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

Výsledky najväčšej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie (WHI-study) a najväčšej
epidemiologickej štúdie (MWS) sú prezentované.

Milion Women Study – odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Veková skupina (roky)	Dodatočné prípady na 1000 žien nikdy neužívajúcich HRT za 5 rokov*	Stupeň rizika#	Dodatočné prípady na 1 000 žien užívajúcich HRT za 5 rokov (95% CI)
Čisto estrogénová HRT			
50 – 65	9 – 12	1,2	1,2 (0 – 3)
Kombinácia estrogén-gestagénu			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

 # Súhrnný pomer rizika. Pomer rizika nie je stály, ale s dĺžkou užívania sa zvyšuje

Poznámka: Pretože začiatočný výskyt rakoviny prsníka sa v rôznych krajinách EU líši, počet dodatočných prípadov rakoviny prsníka sa rovnako úmerne mení.

* *So začiatočných východiskových hodnôt početnosť výskytu v rozvinutých krajinách.*

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

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

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

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

Rakovina endometria

Postmenopauzálne ženy s intaktnou maternicou

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

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

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

nezvýšilo (RR 1,0 (0,8 - 1.2)).

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

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

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

Riziko žilovej tromboembólie

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

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

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

* *Štúdia žien po hysterektómii.*

Riziko ischemickej choroby srdca

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

Riziko ischemickej cievnej mozgovej porážky

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

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

US WHI study kombined – dodatočné riziko ischemickej mozgovej porážky* po 5 rokov užívania

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

Estrogén bráni úbytku kostnej hmoty v dôsledku menopauzy alebo ovariektómie.

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

Informácie o klinickom hodnotení

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

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

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

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

- • Prevencia vzniku osteoporózy

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Estradiol valerát

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

Estradiol je po perorálnom podaní z gastrointestinálneho traktu rýchlo a úplne absorbovaný. Maximálna plazmatická koncentrácia je obyčajne dosiahnutá počas 5 – 8 hodín po podaní. Plazmatický polčas je cca 12 – 14 hodín. Estradiol je v krvnom obehu viazaný na SHBG (37%) a albumín (61%), zatiaľ čo len 1 – 2 % ostávajú neviazané. Metabolizmus estradiolu prebieha predovšetkým v pečeni a v čreve, ale tiež v

cieľových orgánoch. Estradiol sa mení predovšetkým na estrón a estriol. Tie sú ďalej vylučované žlčou, podstupujú enterohepatálny obeh a sú ďalej degradované skôr, než sú ako biologicky neaktívne glukuronidové a sulfátové konjugáty vylúčené močom (90 – 95 %) alebo ako nekonjugované v stolici (5 – 10 %).

Noretisterónacetát

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopovidón

monohydrát laktózy

stearan horečnatý

kukuričný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre v škatuľke.

Kalendárové blistrové balenie po 28 a 84 tabliet.

Blistrové balenia po 30 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adamed Czech Republic s.r.o.

Thámova 137/16

186 00 Praha 8 - Karlín

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 56/0048/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2019

Písomná informácia pre používateľku

Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety

estradiol/noretisterónacetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Gynovel a na čo sa používa.
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gynovel
3. Ako užívať Gynovel
4. Možné vedľajšie účinky

5 Ako uchovávať Gynovel

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gynovel a na čo sa používa

Gynovel je liek hormonálnej substitučnej liečby (HSL, nepretržité dodávanie hormónov). Obsahuje dva druhy ženských hormónov estrogén a gestagén.

Gynovel užívajú ženy, ktoré sú dlhšie ako rok po menopauze (po prechode).

Gynovel sa používa:

Na úľavu od príznakov vyskytujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy sa v ženskom tele znižuje tvorba estrogénu. To môže spôsobiť príznaky ako sú horúca tvár, krk a hruď („návaly horúčavy“). Gynovel zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Gynovel dostanete predpísať iba v prípade, ak vaše príznaky vážne bránia vášmu každodennému životu.

Prevencia osteoporózy

U niektorých žien sa po menopauze zvyšuje krehkosť kostí (osteoporóza). Mali by ste prediskutovať všetky dostupné možnosti s lekárom.

Ak máte zvýšené riziko zlomenín kvôli osteoporóze a iné lieky nie sú pre vás vhodné, môžete používať Gynovel na prevenciu osteoporózy po menopauze.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gynovel**

Anamnéza a pravidelné kontroly

Použitie HSL nesie riziká, ktoré je potrebné vziať do úvahy pri rozhodovaní, či začať užívať alebo či pokračovať v jej užívaní.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhania vaječníkov alebo ich odstránením operáciou) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu riziká použitia HSL môžu byť rozdielne. Prosím, poraďte sa so svojím lekárom.

Pred začatím (alebo znovu pokračovaním) HSL, sa bude váš lekár pýtať na vašu a rodinnú anamnézu. Váš lekár môže rozhodnúť o vyšetrení telesného stavu. To môže zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to nutné.

Ak ste začali užívať Gynovel, mali by ste navštevovať svojho lekára na pravidelné kontroly (najmenej raz ročne). Na týchto kontrolách prediskutujte so svojím lekárom výhody a riziká pokračovania liečby Gynovelom.

Pravidelne choďte na vyšetrenie prsníkov, podľa odporučenia vášho lekára.

Neužívajte Gynovel

Ak sa vás týka čokoľvek z nasledovných prípadov. Keď si nie ste istá niektorým z nižšie uvedených bodov, poraďte sa so svojím lekárom predtým, než začnete užívať Gynovel.

Nesmiete užívať Gynovel:

- ak máte alebo ste mali **rakovinu prsníka** alebo je na ňu podozrenie;

- ak máte **rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény** napr. rakovina sliznice maternice (endometrium) alebo ak je na ňu podozrenie;
- ak trpíte **neobjasneným krvácaním z pošvy**;
- keď máte **nadmerné zväčšenie sliznice maternice** (endometriálna hyperplázia), ktorá nie je liečená;
- ak máte alebo ste niekedy mali **žilové krvné zrazeniny** (trombóza), ako v nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia);
- keď máte **poruchu krvnej zrážanlivosti** (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu);
- ak máte alebo ste nedávno mali nejaké ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v cievach napr. **srdcový infarkt, cievnu mozgovú príhodu alebo anginu pectoris**;
- ak trpíte alebo ste v minulosti trpeli **ochorením pečene** a vaše pečeňové testy sa neupravili do normálnych hodnôt;
- ak trpíte **vzácnou poruchou krvi nazývanou porfýria** (porucha tvorby krvného farbiva), ktorá sa dedí v rodinách (dedičná);
- ak ste alergická na estradiolvalerát, noretisterónacetát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa niektorý z vyššie uvedených stavov objaví pri užívaní Gynovelu prvýkrát, prestaňte ho okamžite užívať a okamžite kontaktujte svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Gynovel, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Informujte svojho lekára, ak ste niekedy mali niektoré z nasledujúcich problémov pred začiatkom liečby, ktoré sa v zriedkavých prípadoch môžu v priebehu liečby Gynovelom prejaviť znovu alebo sa môžu zhoršiť. Ak sa tak stane, mali by ste navštevovať svojho lekára na častejšie kontroly:

- fibroid vo vnútri maternice (nezhubný tkanivový nádor v maternici, myómy);
- rast sliznice maternice mimo maternicu (endometrióza) alebo s anamnézou nadmerného rastu sliznice maternice (endometriálna hyperplázia);
- zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri nižšie „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“);
- zvýšené riziko vzniku nádorov závislých od estrogénu (napr. ako matka, sestra alebo babička, ktoré mali rakovinu prsníka);
- vysoký krvný tlak;
- poruchy pečene alebo nezhubný nádor pečene;
- cukrovka;
- žlčové kamene;

- migréna alebo ťažká bolesť hlavy;
- poruchy imunitného systému, ktoré postihujú viacero orgánov v tele (systémový lupus erythematosus, SLE);
- epilepsia;
- astma;
- ochorenia, ktoré postihujú ušný bubienok a sluch (otoskleróza);
- veľmi vysoký obsah tuku v krvi (triglyceridy);
- zadržiavanie tekutín v dôsledku ochorení srdca a obličiek.

Ihneď musíte kontaktovať svojho lekára a prerušiť liečbu Gynovelom

Ak nastane v priebehu liečby HSL niektorá z nasledujúcich situácií:

- ak sa objaví akákoľvek z okolností uvedených v časti „Neužívajte Gynovel“;
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltačka). Môžu to byť príznaky poruchy pečene.
- výrazné zvýšenie krvného tlaku (príznakmi môžu byť bolesť hlavy, únava, závrat);
- migrenózna bolesť hlavy, ktorá sa vyskytla prvýkrát;
- ak otehotniete;
- ak si všimnete známky krvných zrazenín, ako napríklad:
- bolestivý opuch a začervenanie nôh,
- náhla bolesť na hrudi,
- ťažkosti pri dýchaní.

Ďalšie informácie nájdete v časti „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

Poznámka: Gynovel nie je antikoncepcia. Ak ubehlo menej ako 12 mesiacov od poslednej menštruácie, alebo máte menej ako 50 rokov, budete musieť použiť ešte ďalšiu antikoncepciu na zabránenie otehotnenia. Porozprávajte sa so svojím lekárom.

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (endometriálna hyperplázia) a rakovina sliznice maternice (karcinóm endometria)
Užívanie samostatne estrogénovej HSL zvyšuje riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (endometriálna hyperplázia) a rakoviny sliznice maternice (karcinóm endometria).
Gestagén v Gynovele chráni pred týmto zvýšeným rizikom.

Nepravidelné krvácanie
Môžete mať nepravidelné krvácanie alebo špinenie počas prvých 3-6 mesiacov užívania Gynovelu.

Ak však nepravidelné krvácanie:

- pokračuje viac ako 6 mesiacov,
- objaví sa po dobu dlhšiu ako 6 mesiacov ako ste začali Gynovel užívať,
- pokračuje po ukončení liečby Gynovelom.

navštívte čo najskôr svojho lekára.

Rakovina prsníka
Výsledky naznačujú, že užívanie kombinácie estrogénov a gestagénov a takisto samostatne estrogénovej HSL zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Osobitné riziko závisí na dĺžke HSL. Ďalšie riziko je zrejmé v priebehu niekoľkých rokov. Avšak, to sa vráti do normálu v priebehu niekoľkých rokov (maximálne 5 rokov) po ukončení liečby.

Porovnanie
U žien vo veku 50 až 79, ktoré neužívali HSL, bude priemerne u 9 – 17 prípadov na 1000 žien v priebehu 5 rokov diagnostikovaná rakovina prsníka. U žien vo veku 50 až 79, ktoré užívali estrogén-gestagén HSL po dobu 5 rokov, bude 13 - 23 prípadov na 1000 žien (t.j. ďalších 4 až 6 prípadov).

- **Pravidelne kontrolujte vaše prsníky. Navštívte svojho lekára, ak si všimnete akýchkoľvek zmien, ako sú:**
  - jamky na koži;
  - zmeny na bradavke;
  - akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť alebo cítiť.

Ak máte možnosť zúčastniť sa mamografického skríningového vyšetrenia, mali by ste ju využiť. Pre mamografické vyšetrenie je dôležité, aby ste zdravotnú sestru alebo iného zdravotníckeho pracovníka, ktorí rádiografické vyšetrenie uskutočňujú, informovali, že užívate HSL, pretože táto liečba môže zvýšiť hustotu tkaniva prsníkov a ovplyvniť tak výsledok mamogramu. Ak je hustota tkaniva prsníkov zvýšená, mamografické vyšetrenie nemusí všetky hrčky odhaliť.

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm je zriedkavý – oveľa zriedkavejší ako rakovina prsníka. Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu.

Riziko ovariálneho karcinómu sa mení s vekom. Napríklad u približne dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. U žien, ktoré HSL užívali počas piatich rokov,

pripadnú približne tri prípady na 2 000 žien (t. j. približne jeden prípad naviac).

Vplyv HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)
Riziko **vzniku krvných zrazenín v žilách** u žien užívajúcich HSL je asi 1,3 až 3-krát vyššie a to najmä v počas prvého roku užívania.
Krvné zrazeniny môžu byť závažné, ak sa niektorá dostane do pľúc, môže spôsobiť bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, mdloby alebo dokonca smrť.

Je vyššie riziko vzniku krvnej zrazeniny v žilách s pribúdajúcim vekom, a ak pre vás platí niektorý z týchto prípadov. Informujte svojho lekára, ak sa vás týka niektorá z týchto situácií:

- nemôžete chodiť po dlhú dobu, z dôvodu závažnej operácie, úrazu alebo choroby (pozri tiež časť 3 „Ak potrebujete ísť na operáciu“);
- máte vážnu nadváhou (BMI > 30 kg/m^2);
- máte akýkoľvek problém s krvnou zrážanlivosťou, ktorý si vyžaduje dlhodobú liečbu s liekmi na prevenciu vzniku krvných zrazenín;
- ak niektorý z vašich blízkych príbuzných mal niekedy krvnú zrazeninu v nohách, pľúcach alebo iných orgánoch;
- máte systémový lupus erythematosus (SLE);
- máte rakovinu.

Ak máte podozrenie na krvnú zrazeninu, pozri časť vyššie „Ihneď musíte kontaktovať svojho lekára a prerušiť liečbu Gynovelom“.

Porovnanie
U žien vo veku 50 rokov, ktoré HSL neužívajú, sa počas 5 rokov očakáva vznik krvných zrazenín v žilách priemerne u 4 až 7 z 1000 žien.
U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú estrogén-gestagén HSL viac ako 5 rokov, bude 9 až 12 prípadov z 1000 žien (t.j. navyše 5 prípadov).

Poruchy srdca (srdcový infarkt)
Neexistujú žiadne údaje, že HSL zabráni infarktu.
Ženy vo veku nad 60 rokov, ktoré užívajú estrogén-gestagén HSL nesú mierne vyššie riziko rozvoja srdcových ochorení ako ženy neužívajúce žiadnu HSL.

Mozgová porážka

Riziko vzniku mozgovej porážky je asi 1,5 krát vyššie u užívateliek HSL ako u žien neužívajúcich. Počet dodatočných prípadov mozgovej porážky v dôsledku užívania HSL sa bude zvyšovať s vekom.

Porovnanie
U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, sa počas 5 rokov očakáva mozgová porážka priemerne u 8 z 1000 žien. U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú HSL, bude počas 5 rokov priemerne 11 prípadov z 1000 žien (t.j. ďalšie 3 prípady).

Ďalšie stavy

HSL nezabráni strate pamäti. Existujú nejaké dôkazy o vyššom riziku straty pamäti u žien, ktoré začali s HSL po dosiahnutí veku 65 rokov. Porozprávajte sa so svojím lekárom.

U žien s vrodeným angioedémom, HSL môže zvýšiť alebo zhoršiť príznaky.

Iné lieky a Gynovel

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Gynovelu. Môže to viesť k nepravidelnému krvácaniu.

Týka sa to nasledujúcich liekov:

- lieky proti **epilepsii (padúcnici)** - (ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín);
- lieky proti **tuberkulóze** (ako sú rifampicín, rifabutín);
- lieky na liečbu **HIV infekcie** (ako sú nevirapín, efavirenz, ritonavir, telaprevir a nelfinavir);
- lieky rastlinného pôvodu obsahujúce **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*).

Gynovel môže zvýšiť alebo znížiť účinky ďalších liekov:

- účinok cyklosporínu (používaného na prevenciu a liečbu imunitných reakcií) môže byť zvýšený.
- účinok lamotrigínu (užívaného na liečbu epilepsie) môže byť znížený a na dosiahnutie kontroly výskytu záchvatov môže byť potrebná úprava dávkovania lamotrigínu.

Lieky, ktoré obsahujú ketokonazol (proti plesniam) môžu zvýšiť účinok Gynovelu.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Ak potrebujete vyšetrenie krvi, oznámte svojmu lekárovi alebo personálu laboratória, že užívate Gynovel, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Tehotenstvo a dojčenie

Gynovel je určený na užitie len u žien po menopauze. Ak otehotniete, prestaňte užívať Gynovel a kontaktujte svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

Gynovel obsahuje monohydrát laktózy

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. **Ako užívať Gynovel**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívajte jednu tabletu denne bez prerušenia medzi jednotlivými baleniami tabliet (blistrové balenia).

Prvú tabletu zoberte z blistra kde je označený deň v týždni, kedy začnete užívať Gynovel (napr. „Po“ pre pondelok). Ďalšiu tabletu potom zoberte každý ďalší deň v smere šípky, až do dokončenia blistra. Nový blister začnite ďalší deň.

Tablety sa musia prehltnúť s dostatočným množstvom vody, najlepšie každý deň v rovnakom čase.

Váš lekár sa bude snažiť predpísať čo najnižšiu dávku na liečbu vašich príznakov a to na čo najkratšiu možnú dobu. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak si myslíte, že táto dávka je príliš silná alebo nie je dostatočne silná.

Ak užijete viac Gynovelu, ako máte

Ak užijete viac tabliet Gynovelu, ako máte, poraďte sa s ohľadom na možné riziko s ošetrujúcim lekárom alebo v nemocnici.

Po predávkovaní môžete mať citlivé prsia, pocit na zvracanie (nevoľnosť), zvraciate, máte nepravidelnú menštruáciu, cítite sa skleslo, unavene, vyskytne sa akné alebo zaznamenáte zvýšené ochlpenie na tele a na tvári.

Ak náhodne užijete dávku navyše, ďalšiu zvyčajnú dennú dávku užite nasledujúci deň.

Ak zabudnete užiť Gynovel

Ak zabudnete užiť tabletu, môžete ju užiť v priebehu 12 hodín od obvyklého času, v opačnom prípade musíte vynechanú tabletu znehodnotiť a ďalšiu užiť, ako obvykle, nasledujúci deň.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak potrebujete ísť na operáciu
Ak sa chystáte podstúpiť operáciu, upozornite chirurga, že užívate Gynovel. Možno budete musieť prestať užívať Gynovel asi 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko tvorby krvných zrazenín (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“). Spýtajte sa svojho lekára, kedy môžete znova začať Gynovel užívať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je slabá až mierna a nevedie k prerušeniu liečby.

Tieto ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HSL ako u žien neužívajúcich HSL:

- rakovina prsníka;
- abnormálny rast alebo rakovina sliznice maternice (endometriálna hyperplázia alebo rakovina);
- rakovina vaječníkov;
- krvné zrazeniny v žilách v nohách alebo pľúcach (žilový tromboembolizmus);
- poruchy srdca;
- mozgová porážka;

- pravdepodobná strata pamäti, ak je HSL začatá vo veku nad 65 rokov.

Ďalšie informácie o týchto nežiaducich účinkov, pozri časť 2.

V priebehu liečby Gynovelom sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 používateliek)

- krvácanie z pošvy
- bolesť alebo citlivosť prsníkov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 používateliek)

- plesňové infekcie pohlavných orgánov alebo zápal pošvy
- retencia (zadržiavanie) tekutín v tele
- depresie alebo zhoršenie existujúcej depresie
- migréna alebo zhoršenie existujúcej migrény, bolesť hlavy
- nauzea (nevoľnosť)
- bolesť chrbta
- opuch alebo zväčšenie prsníkov
- myómy maternice (nezhubný nádor maternice) alebo zhoršenie príp. opakovaný výskyt myómov maternice
- periférne opuchy (opuchy rúk alebo nôh)
- zvyšovanie telesnej hmotnosti

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 používateliek)

- precitlivenosť (alergická reakcia)
- nervozita
- povrchový zápal žíl spojený s trombózou (vznik krvnej zrazeniny)
- bolesť brucha (žalúdka), roztiahnutie brucha alebo zažívacie ťažkosti
- plynatosť alebo nafukovanie
- chorobne zvýšený hirsutizmus (nadmerné ochlpenie tváre a tela); akné; vypadávanie vlasov
- svrbenie
- žihľavka
- kŕče v nohách

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 používateliek)

- pľúcna embólia (krvná zrazenina v pľúcach) (pozri tiež časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gynovel“)
- hlboký zápal žíl spojený s trombózou (krvná zrazenina)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 používateliek)

- anafylaktické reakcie (vyrážky s opuchom kože a slizníc s možným rozvojom akútnej dychovej nedostatočnosti a šokového stavu)

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené s inými liekmi HSL:

- ochorenie žlčníka
- rôzne kožné poruchy:
- zafarbenie kože najmä na tvári a krku známe ako „tehotenské škvrny“ (chloazma)
- bolestivé začervenané kožné hrčky (erythema nodosum)
- vyrážka s terčovitým začervenaním alebo vredy (erythema multiforme)
- suché oči
- zmena zloženia sĺz

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať Gynovel**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistrovom balení a na škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Gynovel obsahuje

- Liečivá sú 1 mg estradiolu (ako estradiolvalerát) a 0,5 mg noretisterónacetátu.
- Ďalšie zložky sú kopovidón, monohydrát laktózy, stearan horečnatý, kukuričný škrob.

Ako vyzerá Gynovel a obsah balenia

Biele, okrúhle, obojstrannevypuklé tablety o priemere 6 mm.

Kalendárové blistrové balenie po 28 a 84 tabliet.

Blistrové balenie po 30 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Adamed Czech Republic s.r.o.

Thámova 137/16, 186 00 Praha 8 - Karlín

Česká republika

Výrobca

1. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH

Opelstraße 2

78467 Konstanz

Nemecko

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Česká republika:	Gynovel
Slovensko:	Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety
Švédsko:	Cliovellan

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v marci 2019.