⑥ Iné	✔ **Gynovel 1 mg/0,5 mg tablety tbl 28x1mg/0,5 mg**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 10:21:45**
Interné číslo záznamu:	**1643**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0048/08-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**47651**
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**)