⑥ Iné	✔ **Novofem tbl flm 3x28**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 11:40:02**
Interné číslo záznamu:	**1654**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0291/05-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**34317**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	✔ **Aktívny**
Výdaj:	★ **Viazaný**
V SR od:	**08/2005**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **Názov lieku**

Novofem

filmom obalené tablety

2. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jedna červená filmom obalená tableta obsahuje:

Estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu).

Jedna biela filmom obalená tableta obsahuje:

Estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 1 mg.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy:

Každá červená filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy 37,3 mg

Každá biela filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy 36,8 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **Lieková forma**

Filmom obalené tablety.

Červené filmom obalené, bikonvexné tablety s vyrytým označením NOVO 282.

Priemer: 6 mm.

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

4. **Klinické údaje**

4.1. Terapeutické indikácie

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

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

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

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

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

Podáva sa jedna tableta denne nasledovne: estrogénová liečba (červená filmom obalená tableta) počas 16 dní, potom počas 12 dní estrogén/progestagénová liečba (biela filmom obalená tableta).

Po spotrebovaní poslednej bielej tablety liečba pokračuje nasledujúci deň prvou červenou tabletou z nového balenia. Menštruácii podobné krvácanie sa obyčajne objavuje na začiatku nového liečebného cyklu.

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

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

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

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

4.3. Kontraindikácie

– Potvrdená, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka

– Potvrdené, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné nádory (napr. endometriálny nádor)

– Nediagnostikované krvácanie z pošvy

– Neliečená endometriálna hyperplázia

– Predchádzajúce alebo súčasné žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)

– Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4)

– Aktívne alebo predchádzajúce arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)

– Akútne alebo chronické ochorenie pečene, alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty

– Známa precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok

– Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenia

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí získať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôsobené jednotlivej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“). Vyšetrenia, zahŕňajúce vhodné zobrazovacie metódy napr. mamografia sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a majú byť prispôsobené klinickým potrebám jednotlivej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

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

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)

– Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

– Hypertenzia

– Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho

– Žlčové kamene

– Migréna alebo (silné) bolesti hlavy

– Systémový lupus erythematosus

– Endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie)

– Epilepsia

– Astma

– Otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

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

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt bolesti hlavy migrenózneho typu

– Tehotenstvo.

Endometriálna hyperplázia a karcinóm

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

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

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť medzimenštruačné krvácanie a špinenie. Ak krvácanie alebo špinenie pokračuje po prvých mesiacoch liečby, objaví sa po určitom čase počas liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

Karcinóm prsníka

Celkové dôkazy naznačujú zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL, prípadne tiež HSL so samotnými estrogénmi, že je závislé na dobe užívania HSL.

Randomizované placebom - kontrolované štúdie „Women's Health Initiative study“ (WHI), a epidemiologické štúdie zahrňujúce „Million Women Study“ (MWS) zhodne poukázali na zvýšenie rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL. Zvýšené riziko sa prejaví asi po 3 rokoch užívania (pozri časť 4.8).

Pre celú HSL, sa nadmerné riziko stáva evidentné po pár rokoch liečby, ale návrat k normálnym hodnotám nastane po pár (najviac 5) rokoch od prerušenia liečby.

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

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Z epidiemologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

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

Žilová tromboembólia

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

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

Všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu (BMI >30 kg/m^2), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie je zhoda o možnej úlohe varikóznych žíl pri VTE.

U všetkých pacientov je potrebné uvažovať o profylaktických opatreniach na

prevenciu vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhšia imobilizácia po elektívnej chirurgii odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa má znova začať až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale s anamnézou žilovej tromboembólie u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, môže sa uvažovať o skríningu po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilických defektov je identifikovaná skríningom).

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

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

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

Ischemické ochorenie srdca (CAD)

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

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

Ischemická cievna mozgová príhoda

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

Hypotyreóza

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

Angioedém

Estrogény môže vyvolať alebo zhoršovať príznaky angioedému, zvlášť u žien s dedičným angioedémom.

Iné stavy

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

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

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viazaného na tyroid (thyroid binding globulin, TBG), čo spôsobuje zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (protein bound iodine PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo radioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (radioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené napr. globulín viažuci kortikoid (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone-binding globulin, SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa-1-antitrypsín a ceruloplazmín).

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

Novofem tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú tento liek užívať.

4.5. Liekové a iné interakcie

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

efavirenz).

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

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

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

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

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

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Novofem nie je indikovaný počas gravidity.

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

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

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

[redacted]

Laktácia

Novofem nie je indikovaný počas laktácie.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8. Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti:

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

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

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

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100; < 1/10	Menej časté ≥1/1000; < 1/100	Zriedkavé ≥1/10 000; <1/1000
Infekcie a nákazy		Vaginálna kandidóza		
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie
Psychické poruchy				Nervozita