LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

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

⑥ Iné	✔ **Novofem tbl flm 1x28**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 11:41:11**
Interné číslo záznamu:	**1655**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0291/05-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**34316**
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.

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
	Bolesť hlavy	Závrat	Migréna	Závrat
Poruchy nervového systému		Nespavosť	Porucha libida (bližšie nešpecifikovaná)	
		Depresia		
Poruchy ciev		Zvýšenie krvného tlaku.	Periférna embólia a trombózy	
		Zhoršenie hypertenzie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Porucha trávenia	Vracanie	Hnačka
		Bolesť brucha		Nadúvanie
		Plynatosť		
		Nauzea		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Choroby žlčníka	
			Žlčové kamene	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Svrbenie	Alopécia	Akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy, a spojivového tkaniva			Svalové kŕče	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Citlivosť prsníkov	Krvácanie z pošvy Zhoršenie fibroidov maternice		Fibroidy maternice
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Edémy		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		

Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií sú nižšie uvedené tie, ktoré boli spontánne popísané a sú podľa všeobecného úsudku možným dôsledkom liečby liekom Novofem. Výskyt hlásení nežiaducich reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

– Nezhubné a zhubné nádory (vrátane cýst a polypov): Rakovina endometria

– Poruchy imunitného systému: Generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)

– Psychické poruchy: Úzkosť

– Poruchy nervového systému: Mozgová príhoda

– Ochorenia oka: Poruchy zraku

– Srdcové poruchy: Infarkt myokardu

– Cievne poruchy: Zhoršenie hypertenzie

– Ochorenia pečene a žlčových ciest: Zhoršenie cholelitiázy žlčníka, znovuobjavenie sa cholelitiázy

– Poruchy kože a podkožného tkaniva: Seborea, angioneurotický edém, hirzutizmus

– Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: Hyperplázia endometria, vulvovaginálne svrbenie

– Laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: Zníženie hmotnosti.

Iné nežiaduce reakcie, ktoré boli popísané v súvislosti s estrogén/progestagénovou liečbou:

– Kožné a podkožné poruchy: Chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, hemorágické erupcie, cievna purpura

– Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4)

– Suchosť očí

– Zmeny zloženia slzného filmu.

Riziko vzniku rakoviny prsníka

Až 2-násobne zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.

Zvýšené riziko u žien užívajúcich samotné estrogény je podstatne nižšie ako u užívateliek estrogén-progestagénovej kombinácie.

Úroveň rizika je závislá na dĺžke doby užívania (pozri časť 4.4).

Výsledky najväčšej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS) sú uvedené dolu:

Million Women Study – Odhadované dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL po 5-rokoch*	Pomer rizika**	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
Samotné estrogény HSL			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Kombinácia estrogén-progestagén			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

* Prevzaté zo základnej hodnoty incidencie v rozvinutých krajinách.

** Celkový pomer rizika. Pomer rizika nebude konštantný, ale bude rásť s dobou užívania.

Poznámka: Vzhľadom k tomu sa incidencia rakoviny prsníka mení podľa jednotlivých krajín EU, počet ďalších prípadov rakoviny prsníka sa bude meniť proporcionálne.

US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
CEE samotné estrogény			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogén-progestagén**			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	4 (0-9)

* WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko vzniku rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti na dĺžke užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiach menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdii Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL 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 HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL 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 HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilovej tromboembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu:

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
Perorálne samotné estrogény*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Perorálna kombinácia estrogén-progestagén			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

*Štúdia so ženami bez maternice

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Užívanie samotných estrogénov a estrogén-progestagénová liečba je spojená s až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je silne závislé na veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

* Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9. Predávkovanie

Príznaky predávkovania perorálnymi estrogénmi sú citlivosť prsníkov, nauzea, vracanie a/alebo metrorágia. Predávkovanie progestagénmi môže viesť k depresívnej nálade, únave, akné a hirzutizmu.

Liečba má byť symptomatická.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá, ATC kód: G03FB05.

Estradiol: liečivo, syntetický 17 β-estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Nahrádza nedostatok produkcie estrogénu u žien po menopauze a zmierňuje príznaky menopauzy.

Estrogény zabraňujú úbytku kostnej hmoty u žien po menopauze alebo ovarektómii.

Noretisterónacetát: syntetický progestagén. Keďže estrogény podporujú rast endometria, neoponované estrogény zvyšujú riziko hyperlázie endometria a rakoviny. Pridanie progestagénu znižuje estrogénom indukované riziko hyperplázie endometria u žien, ktorým maternica nebola odstránená.

K úľave postmenopauzálnych príznakov dochádza počas prvých pár týždňov liečby.

V postmarketingovej štúdii sa objavilo krvácanie z vysadenia s priemernou dĺžkou trvania 3-4 dni u 91% žien, ktoré užívali Novofem dlhšie ako 6 mesiacov. Krvácanie z vysadenia obyčajne začína pár dní po poslednej tablete progestagénovej fázy.

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený so zvýšenými zmenami na kostiach a úbytkom kostnej hmoty. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý na dávke. Ochrana je účinná tak dlho pokiaľ trvá liečba. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analyzovaných štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, estrogény samotné alebo v kombinácii s progestagénom–podávané prevažne zdravým ženám–znižuje riziko zlomenín bedra, stavcov a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Randomizované, dvojito slepé, placebom-kontrolované štúdie dokázali, že 1 mg estradiolu zabráni úbytku minerálov v kostiach v období po prechode a zvyšuje hustotu minerálov v kostiach. Odozva v chrbtici, krčku a trochantere stehnovej kosti bola jednotlivo 2,8%; 1,6% a 2,5% po dvojročnom užívaní 1 mg 17β-estradiolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní 17ß-estradiolu v mikronizovanej forme dochádza k jeho rýchlej absorpcii z tráviaceho traktu. Najprv je prvostupňovo metabolizovaný pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi a dosahuje vrchol koncentrácie v plazme približne 27 pg/ml (rozsah 13–40 pg/ml), ktorý sa dosahuje po podaní 1 mg za 6 hodín. Plocha pod krivkou ($AUC_{(0-tz)}$)=629 h x pg/ml. Polčas 17ß- estradiolu je okolo 25 hodín. V krvi sa viaže 37 % na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG), 61 % na albumín a zvyšok 1-2% je v neviazanej forme. Metabolizmus 17ß- estradiolu prebieha najmä v pečeni a črevách, ale tiež v cieľových orgánoch za tvorby málo aktívnych alebo neaktívnych metabolitov, vrátane estrónu, katecholestrogénov a niekoľkých síranov estrogénu a glukoronidov. Estrogény sú vylučované žlčou, hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatálny obeh) a vylučuje sa najmä močom v biologicky inaktívnej forme.

Po perorálnom podaní noretisterónacetátu je tento rýchlo absorbovaný a transformovaný na noretisterón (NET). Tento je metabolizovaný v prvom stupni pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi. Po podaní jednorazovej dávky NET dosiahne

vrchol koncentrácie v plazme približne 9 ng/ml (rozsah 6–11 ng/ml), ktorý dosahuje po podaní 1 mg o 1 hodinu. Plocha pod krivkou ($AUC_{(0-tz)}$)=29 h x pg/ml. Koncový polčas NET je okolo 10 hodín. NET sa viaže na SHBG (36%) a na albumín (61%).Najdôležitejšie metabolity sú izoméry 5α-dihydro-norethisterónu a tetrahydro-noretisterónu, ktoré sú vylučované prevažne močom ako síranové a glukuronidové konjugáty.

Farmakokinetika estradiolu nie je ovplyvnená noretisterónacetátom.

Farmakokinetické vlastnosti u starších pacientok neboli študované.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách s estradiolom a noretisterónacetátom poukazujú na estrogénne a progestagénne vplyvy, tak ako sa očakávalo. V predklinických štúdiách obe zložky stimulujú nežiaduci účinok reprodukčnej toxicity hlavne embryotoxické účinky a vznik anomálií v urogenitálnom trakte. Profil toxicity estradiolu a noretisterónacetátu je dobre známy. Predklinické údaje neodhalili žiadne osobité riziko pre ľudí, okrem už spomínaných v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku, a ktoré všeobecne platia pre hormonálnu substitučnú liečbu.

6. Farmaceutické informácie

6.1 Zoznam pomocných látok

Biele a červené tablety obsahujú:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Hydroxypropylcelulóza

Mastenec

Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Biela filmom obalená tableta:

Hypromelóza, triacetín a mastenec.

Červená filmom obalená tableta:

Hypromelóza, červený oxid železitý (E172), dioxid titaničitý (E171), propylénglykol a mastenec.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte pri teplote nad 25°C. Neuchovávajte v chladničke. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v balení s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou.

Balenie s kalendáre číslovanou kruhovou stupnicou obsahuje 28 tabliet a pozostáva z troch častí:

- • Základ je vyrobený zo sfarbeného neprehľadného polypropylénu.
- • Viečko kruhového tvaru je vyrobené z priehľadného polystyrénu.
- • Stredná kruhová stupnica je vyrobená zo sfarbeného nepriehľadného polystyrénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

NovoNordisk A/S

Novo Allé

DK- 2880 Bagsvaerd

Dánsko

8. **Registračné číslo**

56/0291/05-S

9. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. august 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. marec 2007

10. **Dátum revízie textu**

02/2016

Písomná informácia pre používateľky

Novofem

filmom obalené 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 vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

– Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte as na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľky. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľky sa dozviete:

1. Čo je Novofem a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Novofem
3. Ako užívať Novofem
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Novofem
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Novofem a na čo sa používa

Novofem je sekvenčná (presné poradie užívania tabliet) kombinovaná hormonálna substitučná liečba (HSL), ktorá sa užíva každý deň bez prerušenia. Novofem užívajú ženy po menopauze, ktoré sú najmenej 6 mesiacov po poslednej prirodzenej menštruácii.

Novofem obsahuje 2 hormóny, estrogén (estradiol) a progestagén (noretisterónacetát). Estradiol v lieku Novofem je zhodný s estradiolom produkovaným ženskými vaječníkmi a je označovaný ako prirodzený estrogén. Noretisterónacetát je syntetický progestagén, ktorý pôsobí podobne ako progesterón, ďalší dôležitý ženský pohlavný hormón.

Novofem sa užíva na:

Úľavu od príznakov vyskytujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy klesá množstvo estrogénov produkovaných v organizme ženy. To môže spôsobiť príznaky, ako sú horúčosť tváre, krku a hrudníka (“návaly tepla”). Novofem zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Novofem vám bude predpísaný iba vtedy, ak vám tieto príznaky výrazne prekážajú v bežnom živote.

Prevencia osteoporózy

U niektorých žien po menopauze sa môže objaviť lámavosť kostí (osteoporóza). Mali by ste sa poradiť s lekárom o všetkých dostupných možnostiach.

Ak máte vysoké riziko zlomenín kvôli osteoporóze a iné lieky nie sú pre vás vhodné, môžete užívať Novofem ako prevenciu proti osteoporóze po menopauze.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

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

Anamnéza a pravidelné prehliadky

Užívanie HSL nesie so sebou isté riziká, ktoré je potrebné vziať do úvahy pri rozhodovaní, či začať liečbu, alebo či pokračovať v liečbe.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhávania vaječníkov alebo operácie) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziko užívania HSL môže byť iné. Obráťte sa na svojho lekára.

Predtým ako začnete (alebo znovu začnete) s HSL, sa vás lekár opýta na osobnú a rodinnú anamnézu. Lekár môže rozhodnúť o vykonaní lekárskych vyšetrení. To môže zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Keď ste začali užívať Novofem, musíte chodiť na pravidelné kontroly k lekárovi (najmenej raz za rok). Pri týchto kontrolách sa opýtajte lekára na prínosy a riziká pokračovania liečby liekom Novofem.

Absolvujte pravidelné röntgenové vyšetrenia prsníkov, ako vám odporučil lekár.

Neužívajte Novofem

Ak sa niečo z nižšie uvedeného vzťahuje na vás. Ak si nie ste istá niektorým z nižšie uvedených bodov, **poraďte sa so svojím lekárom,** predtým ako začnete užívať Novofem.

Neužívajte Novofem:

- • Ak máte, v minulosti ste mali, alebo je podozrenie, že máte **rakovinu prsníka.**
- • Ak máte, alebo ste v minulosti mali **rakovinu sliznice maternice** (rakovina endometria), alebo inú rakovinu citlivú na estrogény.
- • Ak máte akékoľvek **neobjasnené krvácanie z pošvy.**
- • Ak máte nadmerne **zhrubnutú sliznicu maternice** (hyperplázia endometria) a nie ste liečená.
- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), ako napríklad v nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia).
- • Ak máte **poruchy krvnej zrážanlivosti** (ako nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu).
- • Ak máte, alebo ste predtým mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, ako **srdcový infarkt, mozgovú príhodu** alebo **srdcovú angínu**.
- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a funkčné testy pečene sa nevrátili na normálne hodnoty.
- • Ak ste **alergická** (precitlivená) na **estradiol, noretisterónacetát**, alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku Novofem (uvedené v časti 6. “Obsah balenia a ďalšie informácie”).
- • Ak máte **zriedkavý krvný problém nazývaný** „**porfýria”,** ktorý sa prenáša v rodinách (dedičné ochorenie).

Ak sa ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov objaví prvýkrát počas užívania lieku Novofem, prestaňte ho užívať a ihneď sa obráťte na lekára.

Upozornenia a opatrenia

Povedzte lekárovi, ak ste niekedy mali niektorý z nasledujúcich problémov, predtým ako začnete s liečbou, pretože sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby liekom Novofem. Ak je to tak, mali by ste častejšie navštíviť lekára, kvôli lekárskym kontrolám:

- • myómy vnútri maternice
- • rast sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria)
- • zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“
- • zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogény (ak napr. matka, sestra alebo stará matka, mali rakovinu prsníka)
- • vysoký krvný tlak
- • ochorenie pečene, ako nezhubný nádor pečene
- • cukrovka
- • žlčové kamene
- • migréna alebo silné bolesti hlavy
- • ochorenie imunitného systému, ktorý má účinok na mnoho orgánov v tele (systémový lupus erythematosus (SLE)
- • epilepsia
- • astma
- • ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza)
- • veľmi vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridy)
- • zadržiavanie tekutín v dôsledku problémov so srdcom alebo obličkami
- • stav nazývaný hypotyreóza (keď štítna žľaza nedokáže produkovať dostatok hormónu štítnej žľazy) a ste liečená náhradnou liečbou hormónmi štítnej žľazy
- • dedičné ochorenie spôsobujúce opakované príhody závažných opuchov (dedičný angioedém) alebo ak ste mali prípad rýchleho opuchu rúk, tváre, nohy, pier, očí, jazyka, hrdla (nepriechodnosť dýchacích ciest) alebo tráviaceho traktu
- • neznášanlivosť mliečneho cukru (intolerancia na laktózu).

Ukončite užívanie lieku Novofem a vyhľadajte ihneď lekára

Ak spozorujete niečo z nasledujúceho, keď užívate HSL:

- • niektorý zo stavov uvedených v časti ”Neužívajte Novofem”.
- • zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka). To môže byť prejav ochorenia pečene.
- • významne zvýšenie krvného tlaku (príznakom môže byť bolesť hlavy, únava, závrat).
- • migrenózna bolesť hlavy, ktorá sa objavila po prvý raz.

- • ak otehotniete.
- • ak spozorujete prejavy krvných zrazenín, ako:

– bolestivý opuch a začervenanie nôh

– náhla bolesť na hrudi

– problémy s dýchaním

- • Viac informácii pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)”.

Poznámka: Novofem nie je antikoncepcia. Ak prešlo menej ako 12 mesiacov od poslednej menštruácie, alebo máte menej ako 50 rokov, môže byť ešte stále potrebná antikoncepcia na zabránenie otehotneniu. Požiadajte lekára o radu.

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

Užívanie HSL so samotnými estrogénmi bude zvyšovať riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria).

Progestagén v lieku Novofem, zabraňuje tomuto zvýšenému riziku.

Porovnanie

U žien, ktoré majú maternicu a neužívajú HSL, priemerne 5 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu endometria vo veku 50 až 65 rokov.

U žien vo veku 50 až 65 rokov, ktoré majú maternicu a užívajú HSL so samotnými estrogénmi, počet dodatočných prípadov rakoviny endometria bude medzi 10 a 60 na 1000 užívateliek HSL (t.j. 5 a 55 prípadov naviac) v závislosti na dávke a dĺžke jej užívania.

Neočakávané krvácanie

Budete mať krvácanie raz mesačne (tzv. krvácanie z vysadenia), pokým budete užívať Novofem. Ale, ak máte neočakávané krvácanie alebo stopy krvi (špinenie), okrem

krvácania raz mesačne, ktoré:

- • trvá dlhšie ako prvých 6 mesiacov
- • začne po viac ako 6 mesiacoch potom ako užívate Novofem
- • trvá aj potom ako ste prestali užívať Novofem

vyhľadajte čím skôr lekára.

.

Rakovina prsníka

Dôkazy nasvedčujú tomu, že pri kombinovanej estrogén-progestagénovej liečbe a prípadne aj pri HSL so samotnými estrogénmi sa zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Toto zvýšené riziko závisí od toho, ako dlho užívate HSL. Zvýšené riziko je zrejmé v priebehu niekoľkých rokov. Avšak na normálnu úroveň sa vracia do niekoľkých rokov (najviac 5) po ukončení liečby.

Porovnanie

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré neužívajú HSL, priemerne 9 až 17 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu prsníka počas 5-ročného obdobia.

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré užívajú estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude 13 až 23 prípadov z 1000 užívateliek (t.j. 4 až 6 prípadov navyše).

Pravidelne si kontrolujte prsníky: Navštívte lekára, ak spozorujete niektoré z týchto zmien:

- • jamky v koži
- • zmeny na bradavkách
- • akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť alebo cítiť.

Okrem uvedeného sa odporúča, aby ste sa zapojili do programu mamografického preventívneho vyšetrenia, keď vám ho ponúknu. Čo sa týka mamografického preventívneho vyšetrenia, je dôležité, aby ste upozornili zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý vám robí toto röntgenové vyšetrenie, že užívate HSL, pretože tento liek môže zvyšovať hustotu tkaniva prsníkov, čo môže mať vplyv na výsledok mamografie. Tam, kde je zvýšená hustota tkaniva prsníkov, nemusia sa pri mamografickom vyšetrení objaviť všetky hrčky.

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm (rakovina vaječníkov) je zriedkavý – oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka (rakovina prsníka). Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu 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).

Účinok HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

Riziko vzniku **krvných zrazenín v žilách** je asi 1,3- až 3-krát vyššie u žien užívajúcich HSL, ako u žien, ktoré neužívajú HSL, a to najmä v priebehu prvého roka užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť vážne, a ak sa dostanú do pľúc, môže to spôsobiť bolesť na hrudi, dýchavičnosť, mdloby, alebo dokonca smrť.

Je väčšia pravdepodobnosť, že budete mať krvnú zrazeninu v žilách, ak ste staršia, a ak sa vás týka niečo z uvedeného. Povedzte lekárovi, ak sa niektorá zo situácii vzťahuje na vás:

- • nie ste schopná chodiť dlhú dobu kvôli vážnej operácii, úrazu alebo chorobe (pozri tiež časť 3, ”Ak potrebujete operáciu”).
- • máte veľkú nadváhu (BMI ˃30 kg/m^2).
- • mali ste niekedy problém s krvnou zrážanlivosťou, ktorý si vyžadoval dlhodobú liečbu liekom používaným na prevenciu krvných zrazenín.
- • ak mal niekto z vašich príbuzných niekedy krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne.
- • máte systémový lupus erythematosus (SLE).
- • máte rakovinu.

Prejavy krvnej zrazeniny pozri „Ukončite užívanie lieku Novofem a vyhľadajte ihneď lekára”.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, v priemere počas 5-ročného obdobia, sa môže očakávať u 4 až 7 z 1000, že budú mať krvnú zrazeninu v žile.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívali estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude 9 až 12 prípadov z 1000 užívateliek (t. j. 5 prípadov navyše).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiadny dôkaz, že HSL pomôže zabrániť srdcovému infarktu. U žien starších ako 60 rokov užívajúcich estrogén-progestagénovú HSL, je mierne väčšia pravdepodobnosť ochorenia srdca ako u tých, ktoré neužívali žiadnu HSL.

Mozgová príhoda

Riziko vzniku mozgovej príhody je asi 1,5-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien, ktoré neužívali HSL. Počet dodatočných prípadov mozgovej príhody kvôli užívaniu HSL bude rásť s vekom.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívali HSL, sa môže očakávať, že priemerne 8 z 1000 bude mať mozgovú príhodu počas 5-ročného obdobia.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú HSL, bude počet prípadov 11 z 1000 užívateliek počas 5 rokov (t. j. 3 prípady navyše).

Iné stavy

HSL nezabraňuje strate pamäte. Existujú dôkazy vyššieho rizika straty pamäti u žien, ktoré začali užívať HSL po 65. roku života. Požiadajte lekára o radu.

Užívanie iných liekov

Niektoré lieky môžu znižovať účinok lieku Novofem. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. To platí pre nasledujúce lieky:

- • Lieky na **epilepsiu** (ako fenobarbital, fenytoín, karbamazepín)
- • Lieky na **tuberkulózu** (ako rifampicín a rifabutín)
- • Lieky na **HIV infekcie** (ako nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- • Lieky na **žltačku typu C** (ako telaprevir)
- • Rastlinné produkty obsahujúce **ľubovník bodkovaný** *(Hypericum perforatum)*.

Iné lieky môžu zvyšovať účinok lieku Novofem:

- • Lieky obsahujúce **ketokonazol** (fungicíd).

Novofem môže mať vplyv na súbežnú liečbu s cyklosporínom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinných preparátov alebo iných prírodných produktov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Laboratórne testy

Ak potrebujete krvné testy, povedzte lekárovi alebo zamestnancom laboratória, že užívate Novofem, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Novofem a jedlo a nápoje

Liek sa môže užívať s jedlom a nápojmi, alebo bez nich.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo: Novofem je určený len na užívanie pre ženy po menopauze. Ak otehotniete, ihneď ukončite užívanie lieku Novofem a obráťte sa na svojho lekára.

Dojčenie: Neužívajte Novofem, ak dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Dôležité informácie o niektorých zložkách v lieku Novofem

Novofem obsahuje monohydrát laktózy. Ak trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, prosím obráťte sa na svojho lekára predtým ako začnete užívať Novofem.

3. **Ako užívať Novofem**

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

Ak neprechádzate z inej hormonálnej substitučnej liečby, môžete začať liečbu liekom Novofem v hociktorý vhodný deň. Ak prechádzate z inej HSL opýtajte sa svojho lekára, kedy máte začať liečbu liekom Novofem.

Užite jednu tabletu raz denne, približne v rovnakom čase každý deň.

Každé balenie obsahuje 28 tabliet

Dni 1 - 16 **Užívajte jednu červenú** tabletu každý deň počas 16 dní

Dni 17 - 28 **Užívajte jednu bielu** tabletu každý deň počas 12 dní

Zapite tablety pohárom vody.

Keď spotrebujete balenie, začnite s novým balením pokračujúc v liečbe bez prerušenia. Menštruácii podobné krvácanie sa obyčajne objaví na začiatku užívania nového balenia.

Návod na použitie kalendárneho balenia je na konci tejto Písomnej informácie pre používateľov, pozri „Návod na použitie“.

Lekár má predpisovať liek tak, aby liečba príznakov trvala len tak krátko, ako je nutné. Ak si myslíte, že táto dávka je príliš veľká, alebo príliš malá, povedzte to lekárovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa po 3 mesiacoch liečby nedosiahne zlepšenie príznakov. V liečbe pokračujte len tak dlho, kým prínos prevyšuje riziko.

Ak užijete viac lieku Novofem ako máte

Ak ste užili viac lieku Novofem, ako ste mali, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. Predávkovanie estrogénmi môže spôsobiť citlivosť prsníkov, pocit nevoľnosti, vracanie a/alebo nepravidelné vaginálne krvácanie (metrorágia). Predávkovanie progestagénmi môže viesť k depresívnej nálade, únave, akné a rastu ochlpenia na tele alebo na tvári (hirsutizmus).

Ak zabudnete užiť Novofem

Ak ste si zabudli užiť tabletu v obvyklom čase, užite ju do nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, začnite znova ako obvykle v nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Vynechávanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

Ak prestanete užívať Novofem

Ak by ste chceli z akýchkoľvek dôvodov liečbu liekom Novofem ukončiť, poraďte sa najprv so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí dôsledok ukončenia liečby a porozpráva sa s vami o iných možnostiach liečby.

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

Ak potrebujete operáciu

Ak máte podstúpiť operáciu, povedzte chirurgovi, že užívate Novofem. Možno bude potrebné prerušiť užívanie lieku Novofem asi 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2 “Krvné zrazeniny v žilách (žilová trombembólia)”). Opýtajte sa lekára, kedy môžete znova začať užívať Novofem.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj Novofem môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HSL, v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú HSL.

- • rakovina prsníka
- • nadmerný rast alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia endometria alebo rakovina)
- • rakovina vaječníkov
- • krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúcach (trombóza)
- • ochorenie srdca
- • mozgová príhoda
- • pravdepodobná strata pamäte, ak sa s HSL začne po 65. roku veku

Pre viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, pozri časť 2, “Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Novofem“.

Hypersenzitivita/alergia (menej časté vedľajšie účinky – môžu postihovať 1 až 10 z 1000 osôb)

Hoci je to menej častá udalosť hypersenzitivita/alergia sa môže vyskytnúť. Prejavy hypersenzitivity/alergie môžu zahŕňať jeden, alebo viacero z nasledujúcich príznakov: žihľavka, svrbenie, opuch, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, (bledosť a pocit chladnej pokožky, rýchly tlkot srdca), pocit závratu, potenie, čo môžu byť prejavy anafylaktickej reakcie/šok. Ak sa prejaví jeden z uvedených príznakov **prestaňte užívať Novofem a vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- • Bolesť hlavy
- • Citlivosť prsníkov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- • Zvýšenie krvného tlaku, zhoršenie hypertenzie
- • Vaginálna infekcia spôsobená plesňami (napr. kandidóza)
- • Závrat, nespavosť, depresia
- • Porucha trávenia (zlé trávenie), bolesť brucha, nadúvanie
- • Nauzea (žalúdočná nevoľnosť)
- • Výrážka, svrbenie
- • Vaginálne krvácanie (pozri časť 2, odstavec “Neočakávané krvácanie”)
- • Zhoršenie myómov na maternici (nezhubné nádory na maternici)
- • Opuch (opuch rúk, členkov a nôh)
- • Prírastok telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- • Migréna
- • Zmeny pohlavnej túžby
- • Periférna embólia a trombóza (krvná zrazenina)
- • Vracanie (žalúdočná nevoľnosť)
- • Ochornie žlčníka alebo žlčové kamene
- • Vypadávanie vlasov
- • Kŕče svalov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

- • Alergické reakcie
- • Nervozita
- • Vertigo (závrat)
- • Hnačka
- • Plynatosť
- • Akné
- • Myóm na maternici (nezhubný nádor na meternici)

Neznámy výskyt (výskyt sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- • Hyperplázia endometria (nadmerný rast sliznice maternice)
- • Nadmerné ochlpenie tela a tváre
- • Úzkosť

- • Poruchy zraku
- • Nadmerná tvorba kožného mazu (seborea)
- • Svrbenie pošvy.

Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej HSL

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené u inej HSL:

- • Rôzne kožné poruchy:
- sfarbenie kože, najmä tváre alebo krku, známe ako ”tehotenské škvrny” (chloazma)
- bolestivé začervenané kožné uzlíky (erythema nosodum)
- vyrážka so začervenaním v tvare terča, alebo pľuzgiere (multiformný erytém)
- červené alebo purpurové sfarbenie kože a/alebo sliznice (cievna purpura)
- • Suchosť očí
- • Zmeny zloženia sĺz.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. **Ako uchovávať Novofem**

Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Novofem po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku a vonkajšom obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Neuchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v škatuľke na ochranu pred svetlom.

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 Novofem obsahuje

– Liečivá sú estradiol a noretisterónacetát.

Červené filmom obalené tablety obsahujú: 1 mg estradiolu (ako hemihydrát estradiolu).

Biele filmom obalené tablety obsahujú: 1 mg estradiolu (ako hemihydrát estradiolu) a 1 mg noretisterónacetátu.

– Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, hydroxypropylcelulóza, mastenec a magnéziumstearát.

Filmová vrstva (červené tablety) obsahuje: hypromelózu, mastenec, oxid titaničitý (E 171), propylénglykol a červený oxid železitý (E 172).

Filmová vrstva (biele tablety) obsahuje: hypromelózu, triacetín, mastenec.

Ako vyzerá Novofem a obsah balenia

Tieto filmom obalené tablety sú okrúhle, s priemerom 6 mm. Červené tablety sú na povrchu označené vyrytou značkou NOVO 282. Biele tablety sú na povrchu označené vyrytou značkou NOVO 283.

Každé balenie s 28 tabletami obsahuje 16 červených tabliet a 12 bielych tabliet.

Veľkosť balenia:

1 x 28 filmom obalených tabliet

3 x 28 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Novo Nordisk A/S

NovoAllé

DK-2880 Bagsvaerd

Dánsko

Tento liek je schválený v členských štátoch EEA pod nasledovnými názvami:

Členské štáty EEA: Novofem – s výnimkou

Francúzsko: Novofemme

Španielsko: Duofemme

Táto písomná informácia pre používateľky bola naposledy aktualizovaná vo februári 2016.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Slovensko/ŠÚKL: www.sukl.sk.

NÁVOD NA POUŽÍVANIE

Ako používať kalendárne balenie

1. **Nastavenie dňa**

Otočte vnútorný disk na deň týždňa oproti malému plastovému držiaku tabliet.

2. **Ako vybrať prvú tabletu**

Rozlomte plastový držiak a vyklopte prvú tabletu.

3. **Otočte ciferníkom každý deň**

Nasledujúci deň, jednoduchým pohybom otočte priehľadný ciferník v smere hodinových ručičiek o 1 miesto tak, ako ukazuje šípka. Vyklopte ďalšiu tabletu. Nezabudnite užiť len 1 tabletu denne.

Priehľadný ciferník môže byť pootočený len po vyklopení tablety.
