

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novofem, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Czerwona tabletki powlekana zawiera 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).

Biała tabletki powlekana zawiera 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 1 mg noretysteronu octanu.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Czerwona powlekana, dwuwypukła tabletki z wytłoczonym napisem NOVO 282. Średnica: 6 mm.

Biała powlekana, dwuwypukła tabletki z wytłoczonym napisem NOVO 283. Średnica: 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) - leczenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których upłynęło co najmniej 6 miesięcy od wystąpienia ostatniej miesiączki.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują innych leków stosowanych w profilaktyce osteoporozy lub, dla których są one przeciwwskazane.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Novofem jest przeznaczony do stosowania w sposób ciągły sekwencyjny w HTZ. Estrogen jest stosowany w sposób ciągły. Progestagen jest stosowany przez 12 dni w 28-dniowym cyklu w sposób sekwencyjny.

Tabletkę przyjmuje się raz na dobę, rozpoczynając od tabletek zawierających estrogen (czerwone tabletki powlekane) i stosując je przez 16 dni; następnie przez 12 dni należy zastosować leczenie estrogenowo-progestagenowe (białe tabletki powlekane).

Po przyjęciu ostatniej białej tabletki, leczenie należy kontynuować, przyjmując następnego dnia pierwszą czerwoną tabletkę z nowego opakowania. Rozpoczęciu kolejnego cyklu leczenia zwykle towarzyszy krwawienie podobne do krwawień miesięczkowych.

U kobiet niestosujących HTZ lub kobiet leczonych innym produktem stosowanym w ciągłej złożonej HTZ leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet stosujących dotychczas sekwencyjną

HTZ leczenie należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu pełnego cyklu dotychczasowego leczenia.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów pomenopauzalnych powinna przebiegać z wykorzystaniem najmniejszej skutecznej dawki hormonów w możliwie najkrótszym czasie (patrz także punkt 4.4).

Należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej, gdy po 3 miesiącach leczenia nie wystąpi zadowalające zmniejszenie objawów spowodowanych niedoborem estrogenów.

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę, powinna ją przyjąć tak szybko, jak to jest możliwe w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin należy wyrzucić nieprzyjętą tabletkę. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia śródcyklowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Rak piersi - rozpoznany, występował w przeszłości lub podejrzewany.
- Złośliwe nowotwory estrogenozależne - rozpoznane lub podejrzewane, np. rak endometrium.
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna.
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy, np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4).
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic, np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego.
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, aż wyniki testów czynnościowych wątroby nie powrócą do normy.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki obecne są objawy pomenopauzalne niekorzystnie wpływające na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzać ocenę stosunku korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Badanie lekarskie/badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub zmianą HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i występowania zagrożeń związanych z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku. Pacjentki należy powiadomić, o jakich zmianach w piersiach powinny informować swojego lekarza lub pielęgniarkę (patrz Rak piersi poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych i dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Stany wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którekolwiek z niżej wymienionych stanów występuje u pacjentki obecnie, występował wcześniej i (lub) nasilił się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione choroby mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem Novofem:

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniaki macicy) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów zależnych od estrogenów, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby, np. gruczolak wątroby,
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leku

Leczenie należy przerwać w przypadku rozpoznania przeciwwskazań oraz w następujących stanach:

- żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja endometrium i rak

U kobiet z zachowaną macicą, ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania samych estrogenów przez długi czas. Zaobserwowane zwiększone ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących wyłącznie estrogeny jest od 2 do 12-krotnie większe niż u kobiet niestosujących estrogenów, w zależności od długości leczenia i dawki estrogenu (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia zwiększone ryzyko może się utrzymywać przez co najmniej 10 lat.

U kobiet z zachowaną macicą zastosowanie dodatkowo cyklicznie progestagenów, przez co najmniej 12 dni w miesiącu/28 dniowym cyklu lub ciągłej złożonej estrogenowo-progestagenowej terapii zapobiega nadmiernemu ryzyku, związanemu z wyłącznie estrogenową HTZ.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia lub plamienia utrzymują się po pierwszych miesiącach leczenia, wystąpią po jakimś czasie od rozpoczęcia leczenia lub utrzymują się po jego zakończeniu, należy dokładnie zdiagnozować przyczynę krwawienia, wykonując także biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego.

Rak piersi

Dane sugerują zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową i możliwe, że także wyłącznie estrogenową HTZ. Ryzyko zależy od tego, jak długo stosowało się HTZ.

Randomizowane badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo (The Women's Health Initiative study – WHI) i badania epidemiologiczne zgodnie wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ, które ujawniało się po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko ujawnia się po kilku latach leczenia, ale w ciągu kilku lat od jego zakończenia (do pięciu lat) powraca do wartości wyjściowych.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym i może utrudniać radiologiczne wykrycie raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Długotrwałe przyjmowanie (co najmniej przez 5-10 lat) wyłącznie preparatów estrogenowych w HTZ było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika (patrz punkt 4.8). Niektóre badania, w tym badanie WHI sugerują, że długotrwałe stosowanie złożonej HTZ może nieść podobne lub nieznacznie zmniejszone ryzyko (patrz punkt 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane ze zwiększeniem od 1,3 do 3-krotnym ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko ŻChZZ i HTZ może zwiększać to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała - WMC > 30 kg/m² pc.), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus – SLE) i nowotwór. Nie ma zgodnego poglądu na wpływ żyłaków w występowaniu ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planową operacją, zalecane jest okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Ponowne włączenie HTZ powinno nastąpić po odzyskaniu przez pacjentkę całkowitej zdolności ruchowej.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą występującą w młodym wieku u krewnych pierwszego stopnia, mogą zostać zaproponowane badania przesiewowe (skrining) po starannej poradzie odnośnie ich ograniczeń (tylko część zaburzeń zakrzepowych jest identyfikowana w czasie badania przesiewowego).

Jeśli zidentyfikowano zaburzenie typu skłonność do zakrzepicy, inne niż zakrzepica u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C lub kombinacja zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet długotrwałe stosujących leczenie przeciwwzakrzepowe wymagane jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

Brak jest dowodów, pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną, na ochronę przed zawałem serca u kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową lub bez niej, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ.

Względne ryzyko choroby wieńcowej w trakcie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że wyjściowe całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie związane z wiekiem, to liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej

z powodu stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ jest bardzo mała u zdrowych kobiet, u których od menopauzy upłynął krótki czas, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny

Złożona estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa HTZ są związane z 1,5 krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem czy z czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem i całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z zaburzoną czynnością serca lub nerek wymagają szczególnej kontroli.

Estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego, szczególnie u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicerydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub hormonalnej terapii zastępczej z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu, prowadzącego do zapalenia trzustki, które opisywano w tej grupie pacjentek.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego przez jod związany z białkiem (PBI), stężenia T4 (ocenianego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (ocenianego metodą radioimmunologiczną). Wychwyt T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -I-antytrypsyna, ceruloplazmina).

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Są dostępne dane odnośnie prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Tabletki Novofem zawierają laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwzakazne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir i nelfinawir, będące silnymi inhibitorami, podane równocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Zwiększenie metabolizmu estrogenów i progestagenów może prowadzić klinicznie do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień macicznych.

Leki hamujące aktywność mikrosomalnych enzymów wątrobowych np. ketokonazol mogą zwiększyć stężenie krążących substancji czynnych produktu Novofem.

Równoczesne stosowanie cyklosporyny może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny, kreatyniny i transaminaz we krwi w związku ze zmniejszonym metabolizmem cyklosporyny w wątrobie.

Podczas równoczesnego podawania antybiotyków, np. penicyliny i tetracykliny, obserwowano zmniejszenie stężenia estradiolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Novofem nie jest wskazane w ciąży.

Jeżeli w czasie stosowania produktu Novofem zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Klinicznie, dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas podawania większych dawek niż te stosowane w antykoncepcji i HTZ obserwowano maskulinizację płodów żeńskich.

Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny i progestageny, wskazują na brak działania teratogennego i toksycznego na płód.

Laktacja

Stosowanie produktu Novofem nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu Novofem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z produktami leczniczymi stosowanymi w HTZ podobnymi do Novofem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były tkliwość piersi i ból głowy (zgłoszone u $\geq 10\%$ pacjentek).

Podane poniżej działania niepożądane mogą wystąpić w czasie stosowania preparatów estrogenowo-progestagenowych.

Dane pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych z preparatami stosowanymi w HTZ podobnymi do produktu Novofem oraz z badania obserwacyjnego produktu Novofem po wprowadzeniu go na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$; < 1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$; < 1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$; < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy		
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje uczuleniowe

Zaburzenia psychiczne				nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) bezsenność depresja	migrena zaburzenia libido (niezdefiniowane inaczej)	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia naczyniowe		wzrost ciśnienia krwi nasilenie nadciśnienia	zatorowość obwodowa i zakrzepica	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów nudności	wymioty	biegunka wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			choroba pęcherzyka żółciowego kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka świąd	łysienie	trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			skurcze mięśni	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi	krwawienia z dróg rodnych powiększanie się włókniaków macicy		włókniaki macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała		

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu na rynek

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie może być związane ze stosowaniem produktu Novofem. Częstość tych działań niepożądanych nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych.

- Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy): rak endometrium.
- Zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs anafilaktyczny).
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność, niepokój, spadek libido, wzrost libido.
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, udar.
- Choroby oka: zaburzenia widzenia.
- Zaburzenia serca: zawał serca.
- Zaburzenia naczyniowe: nasilenie nadciśnienia.
- Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, wymioty.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, nasilenie i ponowne wystąpienie kamicy żółciowej.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, wysypka, obrzęk naczynioruchowy.
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu.
- Badania diagnostyczne: spadek masy ciała, wzrost ciśnienia krwi.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, wysypka krwotoczna, plamica naczyniowa.
- Prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

Zgłoszono 2-krotnie zwiększone ryzyko zdiagnozowania raka piersi u kobiet stosujących złożone estrogenowo-progestagenowe leczenie przez więcej niż 5 lat.

Każde zwiększone ryzyko u kobiet stosujących wyłącznie leczenie estrogenowe jest istotnie mniejsze niż u stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe.

Poziom ryzyka zależy od długości stosowania (patrz punkt 4.4).

Wyniki największego randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS) są przedstawione poniżej.

Badanie Million Women Study – Szacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat*	Współczynnik ryzyka i 95%CI**	Dodatkowe przypadki na 1000 stosujących HTZ przez 5 lat (95%CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Złożona estrogenowo-progestagenowa			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Na podstawie wyjściowej częstości zachorowań w krajach rozwiniętych.

** Całkowity współczynnik ryzyka. Współczynnik ryzyka nie jest stały, ale będzie zwiększać się wraz z czasem stosowania.

Uwaga: Jako, że wyjściowa częstość zachorowań na raka piersi różni się w krajach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także zmieni się proporcjonalnie.

Badania WHI w Stanach Zjednoczonych – Dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 stosujących HTZ przez 5 lat (95%CI)
---------------------	---	-----------------------------	---

Wyłącznie estrogenowa CEE			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa CEE+MPA **			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi.

** Po ograniczeniu analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano zwiększonego ryzyka w trakcie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet niestosujących.

Ryzyko raka endometrium

Ryzyko raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania samych estrogenów i dawki estrogenu, wzrost ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 zdiagnozowanych dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do wyłącznie estrogenowego leczenia, przez co najmniej 12 dni w cyklu zapobiega zwiększeniu ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnie lub ciągle) HTZ nie powoduje wzrostu ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ryzyko raka jajnika

Długotrwałe przyjmowanie wyłącznie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ było związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W badaniu Million Women Study w ciągu 5 lat stosowania wykazano 1 dodatkowy przypadek na 2500 stosujących.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 do 3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI są przedstawione poniżej.

Badania WHI – Dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1,000 stosujących HTZ przez 5 lat (95%CI)
Doustna wyłącznie estrogenowa*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Badanie u kobiet z usuniętą macicą

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwinnego

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwinnego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania. Jednakże, wyjściowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem i całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – Dodatkowe ryzyko udaru niedokrwinnego* po 5 latach stosowania

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo przez 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 stosujących HTZ przez 5 lat (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwinnym i krwotocznym.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny i progestageny, preparaty sekwencyjne do stosowania ciągłego. Kod ATC: G03F B05.

Estradiol: substancja czynna - syntetyczny 17β -estradiol - jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia zmniejszone wytwarzanie estrogenów u kobiet w okresie około menopauzalnym i powoduje zniesienie dolegliwości związanych z okresem przekwitania.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej w okresie przekwitania lub po usunięciu jajników.

Noretysteronu octan: syntetyczny progestagen. Stosowanie samych estrogenów powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium, ponieważ estrogeny wywierają proliferacyjny wpływ na endometrium. Zastosowanie dodatkowo progestagenów znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Ustąpienie objawów menopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek wykazano, że u 91% kobiet stosujących Novofem dłużej niż 6 miesięcy występowały regularne, trwające 3-4 dni krwawienia z odstawienia. Krwawienie z odstawienia zwykle pojawiało się kilka dni po przyjęciu ostatniej tabletki z progestagenem.

Niedobór estrogenów w okresie przekwitania wiąże się ze zwiększeniem obrotu kostnego i utratą masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od wielkości dawki. Zabezpieczenie przed rozwojem osteoporozy jest skuteczne tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zakończeniu stosowania HTZ utrata masy kostnej wykazuje podobną dynamikę jak u kobiet nieleczonych.

Dane pochodzące z badania WHI i z innych badań poddanych metaanalizie świadczą o tym, że stosowanie samych estrogenów w HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ głównie u zdrowych kobiet, zmniejszyło ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ może też zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością kości i (lub) z już obecną osteoporozą, ale dane kliniczne w tej dziedzinie są ograniczone.

Randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne z grupą kontrolną placebo wykazały, że 1 mg estradiolu chroni przed menopauzalną utratą substancji mineralnych kości i zwiększa gęstość

mineralną kości. W przypadku kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarzy działanie to wyniosło odpowiednio 2,8%, 1,6% i 2,5% przy zastosowaniu 1 mg 17β-estradiolu przez okres ponad 2 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17β-estradiolu następuje jego szybka absorpcja w przewodzie pokarmowym. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 27 pg/ml (zakres 13-40 pg/ml) w ciągu 6 godzin po przyjęciu 1 mg. Pole pod krzywą ($AUC_{(0-tz)} = 629 \text{ h} \times \text{pg/ml}$). Okres półtrwania 17β-estradiolu wynosi około 25 godzin. Wiąże się on z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHGB) (37%) i z albuminami (61%), a tylko około 1-2 % pozostaje w postaci niezwiązanej. Metabolizm 17β-estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych, prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, zawierających estron, katecholeostrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są częściowo wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz głównie wydalone z moczem w postaci biologicznie nieczynnej.

Po podaniu doustnym noretysteronu octanu, następuje jego szybka absorpcja i przemiana do noretysteronu (NET). Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 9 ng/ml (zakres 6-11 ng/ml) w czasie 1 godziny po przyjęciu 1 mg. Pole pod krzywą ($AUC_{(0-tz)} = 29 \text{ h} \times \text{pg/ml}$). Okres półtrwania NET w fazie końcowej wynosi około 10 godzin. Wiąże się on z SHBG (36%) i z albuminami (61%). Najważniejszymi metabolitami są izomery 5α-diwodoro-noretysteronu i tetrahydro-noretysteronu, które są w większości wydalone z moczem w postaci siarczanów lub glukuronianów.

Właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku nie były badane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania z estradiolem i noretysteronu octanem przeprowadzone na zwierzętach wykazały spodziewane działanie estrogenowe i progestagenowe. Oba składniki spowodowały wystąpienie działań niepożądanych w przedklinicznych badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, wykazując działanie embriotoksyczne i powodując wady rozwojowe układu moczowo-płciowego. Odnosnie innych przedklinicznych działań estradiolu i noretysteronu octanu, są one dobrze poznane i nie stanowią ryzyka dla pacjentek poza tymi opisanymi w odpowiednich rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego, które są związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka biała i czerwona:
laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
talk
magnezu stearynian.

Otoczka

Otoczka białej tabletki:
hypromeloza, glicerolu trioctan, talk.

Otoczka czerwonej tabletki:
hypromeloza, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w opakowaniu kalendarzykowym.

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek złożone jest z 3 części:

- podstawy z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- owalnej przykrywki z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy z kolorowego nieprzezroczystego polistyrenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11888

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 listopada 2005
Data wydania przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO