

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novofem, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda czerwona tabletką powlekana zawiera 37,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda biała tabletką powlekana zawiera 36,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

Biała powlekana, dwuwypukła tabletką 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 produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce osteoporozy lub, dla których są one przeciwwskazane (patrz także punkt 4.4).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Novofem jest przeznaczony do stosowania doustnego 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 zmieniających leczenie z produktu leczniczego stosowanego w ciągłej złożonej HTZ, leczenie produktem leczniczym Novofem można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet zmieniających schemat leczenia z innej sekwencyjnej HTZ, stosowanie produktu leczniczego 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 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

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów złośliwych (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, gdy wyniki testów czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- 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.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

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 częstotliwość 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 leczniczym Novofem:

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

Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

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 estrogeny (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 dniowego 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

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

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

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane ze zwiększeniem od 1,3- do 3-krotnym ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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 rak. 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 żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową 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 żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C lub kombinacja zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet długotrwale stosujących leczenie przeciwzakrzepowe wymagane jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy 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 naczyń wieńcowych

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 mózgu

Złożona estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa HTZ są związane z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. 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).

Niedoczynność tarczycy

Pacjentki wymagające leczenia hormonalną terapią zastępczą powinny regularnie monitorować czynność tarczycy stosując HTZ w celu utrzymania stężenia hormonów tarczycy na odpowiednim poziomie.

Inne stany

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

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertrójglicydemią 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 egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

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 (oceniałego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniałego metodą radioimmunologiczną). Wychwył 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 i ceruloplazmina).

HTZ nie wpływa na poprawę 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.

Zwiększenie aktywności ALT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonych, złożonych z ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem oraz bez dazabuwiru, u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej występowało zwiększenie aktywności ALT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, obserwowano zwiększenie aktywności ALT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, wskaźnik występowania zwiększonej aktywności ALT był podobny jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów; jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne estrogeny łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem oraz bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.5.

Tabletki Novofem zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze przeciwzakaźne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir silne inhibitory podane równocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*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.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonych HCV, złożonych z ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem oraz bez dazabuwiru, u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej występowało zwiększenie aktywności ALT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, wskaźnik występowania

zwiększonej aktywności ALT był podobny jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów; jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne estrogeny łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem oraz bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.4.

Stosowanie estrogenów może mieć wpływ na niektóre wyniki badań laboratoryjnych, takich jak testy obciążenia glukozą lub czynności tarczycy.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Novofem nie jest wskazane w ciąży.

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

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wskazują na 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 leczniczego Novofem nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu leczniczego Novofem na zdolność prowadzenia pojazdów lub 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 produktów leczniczych estrogenowo-progestagenowych.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100; < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000; < 1/100)	Rzadko (≥ 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) bezsennaś depresja	migrena zaburzenia libido (niezdefiniowane inaczej)	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia naczyniowe		wzrost ciśnienia krwi zaostrzenie nadciśnienia tętniczego	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 leczniczego na rynek

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie może być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Novofem. Częstość tych działań niepożądanych nie może być jednak 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: niepokój.
- Zaburzenia układu nerwowego: udar.
- Choroby oka: zaburzenia widzenia.
- Zaburzenia serca: zawał serca.
- Zaburzenia naczyniowe: zaostrzenie nadciśnienia tętniczego.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: nasilenie i nawrót kamicy żółciowej.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie.
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu.
- Badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała.

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

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, wysypka krwotoczna, plamica naczyniowa,
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4),
- suchość oczu,
- zmiana składu filmu łzowego.

Ryzyko raka piersi

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

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

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

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²).

Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.

Badania WHI w Stanach Zjednoczonych – 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 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50-79	17	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 estrogeny, 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 tego ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie powoduje wzrostu ryzyka raka endometrium (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

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 w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 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 naczyń wieńcowych

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

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. 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 niedokrwiennego* po 5 latach stosowania

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

* Nie zróżnicowano między udarem niedokrwinnym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania estrogenów podawanych doustnie należą: tkliwość piersi, nudności, wymioty i (lub) krwotok z dróg rodnych. Przedawkowanie progestagenów może prowadzić do obniżenia nastroju, zmęczenia, wystąpienia trądziku oraz nadmiernego owłosienia. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne, kod ATC: G03FB05.

Estradiol: substancja czynna - syntetyczny 17 β -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 zmniejsza ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Ustąpienie objawów pomenopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 zwiększonym obrotem kostnym 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 zaślepienie 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 17 β -estradiolu przez okres ponad 2 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17 β -estradiolu następuje jego szybka absorpcja w przewodzie pokarmowym. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje osiągnięcie maksymalnego stężenia 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 17 β -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 17 β -estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych, prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, zawierających estron, katecholoestrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz głównie wydalane 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 osiągając 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 5 α -diwodoro-noretysteronu i tetrahydro-noretysteronu, które są w większości wydalane z moczem w postaci siarczanów lub glukuronianów.

Noretysteronu octan nie ma wpływu na farmakokinetykę estradiolu.

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 działanie estrogenowe i progestagenowe zgodnie z oczekiwaniami. Oba składniki spowodowały wystąpienie działań niepożądanych w przedklinicznych badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, wykazując działanie embriotoksyczne i powodując wady rozwojowe układu moczowo-płciowego. Odnośnie 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11888

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 listopada 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 grudnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2023