

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Novofem filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna crvena filmom obložena tableta sadrži:  
1 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata).

Jedna bijela filmom obložena tableta sadrži:  
1 mg estradiola (u obliku estradiol hemihidrata) i 1 mg noretisteronacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat:  
Jedna crvena filmom obložena tableta sadrži 37,3 mg laktoze hidrata.  
Jedna bijela filmom obložena tableta sadrži 36,8 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Crvene, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 282. Promjer: 6 mm.

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete na kojima je utisnuto NOVO 283. Promjer: 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) simptoma nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi u kojih je proteklo najmanje 6 mjeseci od zadnje menstruacije.

Sprječavanje osteoporoze u žena u postmenopauzi s visokim rizikom od budućih prijeloma kostiju koje ne podnose druge lijekove odobrene za sprječavanje osteoporoze ili su oni kontraindicirani (vidjeti također dio 4.4).

Iskustvo u liječenju žena starijih od 65 godina ograničeno je.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Novofem je kontinuirani sekvencijalni lijek za HNL namijenjen peroralnom uzimanju. Estrogen se dozira kontinuirano. Progestagen se sekvencijalno dodaje 12 dana u svakom 28-dnevnom ciklusu.

Svakog dana uzima se jedna tableta prema sljedećem redosljedju: terapija s estrogenom (crvena filmom obložena tableta) tijekom 16 dana, nakon toga terapija s estrogenom i progestagenom (bijela filmom obložena tableta) tijekom 12 dana.

Nakon uzimanja posljednje bijele tablete liječenje se sljedećega dana nastavlja prvom crvenom tabletom iz novog pakiranja. Na početku novog ciklusa liječenja obično se javlja krvarenje slično menstruaciji.

U žena koje ne uzimaju HNL ili u žena koje prelaze s kontinuirano kombiniranog HNL-a, liječenje lijekom Novofem se može započeti bilo kojeg prikladnog dana. U žena koje prelaze sa sekvencijalnog HNL-a, liječenje se mora započeti na dan koji slijedi nakon završetka prethodne terapije.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze mora se uzimati najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg razdoblja (vidjeti također dio 4.4).

Prelazak na višu dozu kombiniranog lijeka može biti indiciran ako je odgovor nakon 3 mjeseca nedostatan za ublažavanje simptoma.

Ako bolesnica zaboravi uzeti tabletu, mora je uzeti što je moguće prije unutar sljedećih 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati tableta se mora baciti. Izostanak uzimanja doze može povećati vjerojatnost pojavljivanja probojnog krvarenja i točkastog krvarenja.

### **4.3 Kontraindikacije**

- rak dojke - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njega
- zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) – dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- dijagnosticirani trombofilijski poremećaji (primjerice deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina (vidjeti dio 4.4))
- aktivna ili prijašnja arterijska tromboembolijska bolest (primjerice, angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu
- poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari
- porfirija.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U liječenju simptoma postmenopauze, HNL se smije započeti samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima najmanje jedanput na godinu mora se pažljivo procijeniti rizike i koristi terapije, a HNL se smije nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze ograničeni su. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego za starije žene.

#### Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovnog uvođenja HNL-a mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Liječnički pregled (uključujući pregled zdjeličnih organa te pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Ženama se mora savjetovati o kojim promjenama na dojkama moraju obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti 'Rak dojke' dolje). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, moraju se provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira, prilagođenim kliničkim potrebama svake pojedine osobe.

#### Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Mora se voditi

računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Novofem, a to se osobito odnosi na:

- leiomiom (fibroidi maternice) ili endometriozu
- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti dolje)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu, primjerice srodstvo prvoga stupnja za rak dojke
- hipertenziju
- poremećaje jetre (primjerice, adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski lupus eritematodes
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsiju
- astmu
- otosklerozu.

### Razlozi za trenutni prekid liječenja

Terapija se mora prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- znatan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

### Hiperplazija endometrija i karcinom

U žena s očuvanom maternicom, dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju same estrogene je 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan tijekom najmanje 10 godina.

Cikličko dodavanje progestagena tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28 dana ciklusa ili kontinuirano liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, u žena u kojih nije učinjena histerektomija, sprječava povećani rizik povezan s HNL-om sa samim estrogenom.

Probojno krvarenje i točkasto krvarenje mogu nastupiti tijekom prvih mjeseci liječenja. Ako se probojno krvarenje ili točkasto krvarenje nastavi nakon prvih mjeseci liječenja, pojavi nakon stanovitog razdoblja tijekom liječenja ili se nastavi nakon što je liječenje prekinuto, mora se ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija kako bi se isključila zloćudna bolest endometrija.

### Rak dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen ili HNL sa samim estrogenom, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje *Women's Health Initiative study* (WHI), (ispitivanje Inicijative za žensko zdravlje (WHI)) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja, dosljedno ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju HNL s kombinacijom estrogen-progestagen, a koji postaje vidljiv nakon otprilike 3 (1-4) godine (vidjeti dio 4.8).

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

## Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progesterona, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije.

Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombiniranih hormonskih nadomjesnih terapija (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8.).

## Venska tromboembolija

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini uzimanja HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijama imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost (ITM >30 kg/m<sup>2</sup>), trudnoću/razdoblje nakon porođaja, sistemski lupus eritematosus (SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE.

Kao u svih bolesnika nakon operacije, treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije ponovno početi sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao vensku tromboemboliju u mlađoj dobi, može se ponuditi probir nakon ponnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (samo dio trombofilijama utvrđuje se probirom).

Ako je identificiran trombofilijama poremećaj uz vensku tromboemboliju u članova obitelji ili je poremećaj težak (primjerice deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindicirano.

U žena koje već primaju kroničnu terapiju antikoagulansima potrebna je ponna procjena koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka liječenja, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (primjerice, bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

## Koronarna arterijska bolest (KAB)

Nema dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja o zaštiti od infarkta miokarda u žena koje imaju ili nemaju KAB, a koje su primale HNL s kombinacijom estrogen-progesteron ili samim estrogenom.

Relativni rizik za KAB tijekom uzimanja HNL-a s kombinacijom estrogen-progesteron blago je povišen. Budući da je osnovni apsolutni rizik za KAB snažno ovisan o dobi, broj dodatnih slučajeva KAB-i zbog uzimanja estrogena-progesteron jako je malen u zdravih žena koje su blizu menopauze, no povećat će se s odmakom dobi.

## Ishemijski moždani udar

Liječenje kombinacijom estrogen-progestagen i samim estrogenom povezano je s do 1,5 puta većim porastom rizika od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s godinama ni s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

#### Hipotireoidizam

Bolesnice kojima je potrebna nadomjesna terapija hormonima štitnjače moraju redovito kontrolirati funkciju štitnjače tijekom uzimanja HNL-a kako bi se osiguralo da razine hormona štitnjače ostanu u prihvatljivom rasponu.

#### Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonske nadomjesne terapije, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi što je dovelo do pankreatitisa.

Exogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u krvotoku izmjerenih kao jod vezan za proteine (PBI), razina T4 (izmjenjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razina T3 (izmjenjenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida, odnosno spolnih steroida u krvotoku. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-I-antitripsin i ceruloplazmin).

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina.

#### Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom opažena su povišenja ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s dasabuvirom ili bez njega kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom. Vidjeti dio 4.5.

Novofem tablete sadrže laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam estrogena i progestagena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, osobito enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (primjerice fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivi (primjerice rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, suprotno tome pokazuju inducirajuća svojstva kad ih se uzima istodobno sa steroidnim hormonima. Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena i progestagena.

Klinički, pojačani metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

#### Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja kombiniranog režima liječenja HCV-a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, povišenja ALT-a viša od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK. Žene koje su uzimale lijekove koji umjesto etinilestradiola sadrže druge estrogene, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT-a sličnu onoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale te druge estrogene, opravdan je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom liječenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom ili bez njega, kao i kod istodobne primjene s režimom liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom (vidjeti dio 4.4).

Estrogeni mogu utjecati na neke laboratorijske pretrage, primjerice na test tolerancije glukoze ili funkcije štitnjače.

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost jetrenih mikrosomnih enzima za metaboliziranje lijekova, primjerice ketokonazol, mogu povisiti razine djelatnih tvari lijeka Novofem u krvotoku.

Istodobna primjena ciklosporina može uzrokovati povišene razine ciklosporina, kreatinina i transaminaza u krvi zbog smanjenog metabolizma ciklosporina u jetri.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Novofem nije indiciran tijekom trudnoće.

Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja lijekom Novofem, liječenje se mora smjesta prekinuti.

Klinički, podaci na ograničenom broju izloženih trudnoća ukazuju na štetne učinke noretisterona na fetus. U dozama višim od onih koje se normalno primjenjuju u lijekovima za oralnu kontracepciju i HNL zapažena je maskulinizacija ženskih fetusa.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa kombinacijama estrogena i progestagena nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

### Dojenje

Novofem nije indiciran tijekom dojenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Novofem nema poznatog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

## Kliničko iskustvo

U kliničkim ispitivanjima provedenima s lijekom za HNL koji je sličan lijeku Novofem najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom liječenja bili su osjetljivost dojki i glavobolja (prijavljeno u  $\geq 10\%$  bolesnica).

Niže navedeni štetni događaji mogu nastupiti tijekom liječenja kombinacijom estrogen-progestagen.

Učestalost proizlazi iz kliničkih ispitivanja provedenih s lijekom za HNL koji je sličan lijeku Novofem te iz razdoblja nakon stavljanja lijeka Novofem na tržište.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Često <math>\geq 1/100</math>; <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Manje često <math>\geq 1/1000</math>; <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Rijetko <math>\geq 1/10\ 000</math>; <math>&lt; 1/1000</math></b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		Vaginalna kandidijaza		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				Alergijska reakcija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				Nervoza
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Glavobolja	Omaglica	Migrena	Vrtoglavica
		Nesanica	Poremećaj libida (koji nije drukčije specificiran)	
		Depresija		
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Povišeni krvni tlak Pogoršanje hipertenzije	Periferna embolija i tromboza	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Dispepsija	Povraćanje	Proljev
		Bolovi u abdomenu		Nadutost
		Flatulencija		
		Mučnina		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Bolest žučnog mjehura	
			Žučni kamenci	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip	Alopecija	Akne
		Svrbež		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			Grčevi u mišićima	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Osjetljivost dojki	Vaginalno krvarenje		Fibroidi maternice
		Pogoršanje fibroida maternice		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Edem		
<b>Pretrage</b>		Povećanje tjelesne težine		

Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište

Uz prethodno navedene nuspojave, dolje navedene nuspojave prijavljene su spontano i prema sveukupnoj procjeni smatra se da je njihova povezanost s lijekom Novofem moguća. Učestalost ovih nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka:

- dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe): rak endometrija
- poremećaji imunološkog sustava: generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija/šok)
- psihijatrijski poremećaji: anksioznost
- poremećaji živčanog sustava: moždani udar
- poremećaji oka: smetnje vida
- srčani poremećaji: infarkt miokarda
- krvožilni poremećaji: pogoršanje hipertenzije
- poremećaji jetre i žuči: pogoršanje kolelitijaze, ponovna pojava kolelitijaze
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: seboreja, angioneurotski edem, hirsutizam
- poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: hiperplazija endometrija, vulvovaginalni pruritus
- pretrage: smanjenje tjelesne težine

Ostale nuspojave prijavljene uz estrogensko-progestagensko liječenje:

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, hemoragijski osip, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon 65. godine (vidjeti dio 4.4).
- suhoća oka
- promjene u sastavu suznog filma.

#### Rizik od raka dojke

U žena koje uzimaju kombinaciju estrogen-progestagen dulje od 5 godina prijavljen je do 2 puta veći rizik od raka dojke.

Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je od onoga u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.

Stupanj rizika ovisi o trajanju liječenja (vidjeti dio 4.4).

U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja (WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja.

#### **Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja**

##### **Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene u žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Dob na početku HNL-a (u godinama)</b>	<b>Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 5 godina (50 - 54 godine)*</b>	<b>Omjer rizika</b>	<b>Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL nakon 5 godina</b>
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke proporcionalno će se mijenjati.

##### **Procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>)**



Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 – 59 godina)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL, nakon 10 godina
<b>samo estrogenski HNL</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinirani estrogensko-progestagenski HNL</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje u državama članicama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

### WHI ispitivanja u SAD-u - dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
<b>KKE sami estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>KKE+MPA estrogen-progestagen**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\*WHI ispitivanje u žena bez maternice, koje nije pokazalo povećani rizik od raka dojke.

\*\* Kada je analiza ograničena na žene koje prije ispitivanja nisu uzimale HNL nije bilo očitog povećanja rizika tijekom prvih 5 godina liječenja. Nakon 5 godina, rizik je bio veći nego u žena koje nisu koristile HNL.

### Rizik od raka endometrija

Rizik od raka endometrija je otprilike 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne koriste HNL.

U žena s maternicom primjena HNL-a sa samim estrogenom se ne preporučuje jer povećava rizik od raka endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju liječenja samim estrogenom i dozi estrogena, povećanje rizika od raka endometrija u epidemiološkim ispitivanjima variralo je između 5 i 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanjem progestagena terapiji samim estrogenom tijekom najmanje 12 dana ciklusa može se spriječiti taj povećani rizik. U ispitivanju Million Women Study, primjenom kombiniranog HNL-a (kontinuiranog ili sekvencijalnog) tijekom 5 godina, nije se povećao rizik raka endometrija (omjer rizika od 1,0 (0,8-1,2)).

### Rak jajnika

Uporaba hormonske nadomjesne terapije (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) (RR 1,43, 95 %CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT), otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

### Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezano sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati WHI ispitivanja prikazani su niže:

#### **WHI ispitivanja - dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene**

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
<b>Sami peroralni estrogen*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Peroralna kombinacija estrogen-progestagen</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\*Ispitivanje u žena bez maternice

### Rizik od koronarne arterijske bolesti

Rizik od koronarne arterijske bolesti lagano je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a nakon dobi od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

### Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena samo estrogenske i estrogeno-progestagenske terapije povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uzimanja HNL-a.

Ovaj relativni rizik nije ovisan o dobi ili trajanju terapije, ali osnovni rizik snažno ovisi o dobi. Ukupan rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4).

#### **WHI ispitivanja kombinacija - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara\* tijekom 5 godina primjene**

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Simptomi predoziranja peroralnim estrogenima su osjetljivost dojki, mučnina, povraćanje i/ili metroragija. Predoziranje progestagenom može dovesti do pojave depresivnog raspoloženja, umora, akni i hirsutizma. Liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogeni, sekvencijalni pripravci. ATK oznaka: G03FB05.

Estradiol: djelatna tvar, sintetski  $17\beta$ -estradiol, kemijski je i biološki jednak endogenom humanom estradiolu. On nadomješta gubitak stvaranja estrogena u žena u postmenopauzi i ublažava simptome menopauze.

Estrogeni sprječavaju gubitak koštane mase nakon menopauze ili ovariektomije.

Noretisteronacetat: sintetski progestagen. Kako estrogeni potiču rast endometrija, liječenje samim estrogenima povećava rizik hiperplazije endometrija i raka. U žena u kojih nije učinjena histerektomija dodavanje progestagena smanjuje estrogenom izazvani rizik od hiperplazije endometrija.

Ublažavanje simptoma postmenopauze postiže se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

U ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište pravilno prijelomno krvarenje, srednjeg trajanja od 3-4 dana, nastupilo je u 91% žena koje su uzimale Novofem tijekom 6 mjeseci. Prijelomno krvarenje obično je započelo nekoliko dana nakon uzimanja posljednje tablete progestagenske faze.

Nedostatak estrogena u menopauzi povezan je s povećanom pregradnjom kostiju i smanjenjem koštane mase. Učinak estrogena na mineralnu gustoću kostiju ovisi o dozi. Čini se da je zaštita učinkovita tako dugo dok se provodi liječenje. Nakon prestanka uzimanja HNL-a koštana masa gubi se po stopi sličnoj onoj u žena koje ne uzimaju ove lijekove.

Dokazi iz ispitivanja WHI i metaanaliza drugih ispitivanja pokazuju kako trenutna primjena HNL-a, sa samim estrogenom ili u kombinaciji s progestagenom, u pretežno zdravih žena smanjuje rizik prijeloma kuka, kralježnice i drugih osteoporotskih prijeloma. HNL također može spriječiti prijelome u žena s niskom gustoćom kostiju i/ili s utvrđenom osteoporozom, no dokazi za to su ograničeni.

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja pokazala su kako 1 mg estradiola sprječava gubitak koštanih minerala u postmenopauzi i povećava mineralnu gustoću kostiju. Odgovori u kralježnici, vratu i trohanteru bedrene kosti iznosili su 2,8%, 1,6%, odnosno 2,5% tijekom dvije godine uz 1 mg samog  $17\beta$ -estradiola.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene  $17\beta$ -estradiola u mikroniziranom obliku dolazi do brze apsorpcije iz probavnog trakta. Podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršnu koncentraciju u plazmi, otprilike 27 pg/ml (raspon 13-40 pg/ml) postiže unutar 6 sati od unosa 1 mg. Površina ispod krivulje ( $AUC_{(0-tz)}=629 \text{ h} \times \text{pg/ml}$ ). Poluvijek  $17\beta$ -estradiola iznosi otprilike 25 sati. Krvotokom prolazi vezan za SHBG (37%) i albumin (61%), dok je samo otprilike 1-2% nevezano. Metabolizam  $17\beta$ -estradiola događa se uglavnom u jetri i crijevima, ali i u ciljnim organima te obuhvaća stvaranje manje djelatnih i nedjelatnih metabolita uključujući estron, katekolestrogene i nekoliko estrogenskih sulfata i glukuronida. Estrogeni se izlučuju u žuč, hidrolizirani i reapsorbirani (enterohepatična cirkulacija), a uglavnom se eliminiraju mokraćom u biološki nedjelatnom obliku.

Nakon peroralne primjene noretisteronacetat brzo se apsorpira i pretvara u noretisteron (NET). Podliježe metabolizmu prvog prolaska u jetri i drugim organima probavnog sustava, a vršnu koncentraciju u plazmi, otprilike 9 ng/ml (raspon 6-11 ng/ml), postiže unutar 1 sat nakon unosa 1 mg. Površina ispod krivulje ( $AUC_{(0-tz)} = 29 \text{ h} \times \text{pg/ml}$ ). Terminalni poluvijek NET-a iznosi otprilike 10 sati. NET se veže za SHBG (36%) i albumin (61%). Najvažniji metaboliti su izomeri  $5\alpha$ -dihidro-NET-a i tetrahidro-NET-a, koji se uglavnom izlučuju mokraćom kao konjugati sulfata ili glukuronida.

Farmakokinetika estradiola nije pod utjecajem noretisteronacetata.

Farmakokinetička svojstva u starijih osoba nisu ispitivana.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja estradiola i noretisteronacetata na životinjama pokazala su očekivane estrogenske i progestagenske učinke. Oba su spoja izazvala štetne učinke u nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, osobito embriotoksične učinke i anomalije u razvoju urogenitalnog trakta. Vezano za ostale nekliničke učinke, profili toksičnosti estradiola i noretisteronacetata dobro su poznati i ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim onih navedenih u ostalim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka i onih koji se općenito odnose na hormonsko nadomjesno liječenje.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Bijele i crvene tablete sadrže:

laktozu hidrat  
kukuruzni škrob  
hidroksipropilcelulozu  
talk  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

Bijela filmom obložena tableta:  
hipromeloza, triacetin i talk.

Crvena filmom obložena tableta:  
hipromeloza, željezov oksid, crveni (E 172), titanijev dioksid (E 171), propilenglikol i talk.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 x 28 tableta ili 3 x 28 tableta u kalendarskom kružnom pakiranju.

Kalendarsko kružno pakiranje sa 28 tableta sastoji se od 3 dijela:

- podloge načinjene od obojenog neprozirnog polipropilena
- prstenastog poklopca načinjenog od prozirnog polistirena
- središnjeg diska načinjenog od obojenog neprozirnog polistirena.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-818589847

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28.11.2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 11.04.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.06.2023.