

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Novofem® film-coated tablet
Новофем™ филмирана таблетка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 20050207 19.11.07

Одобрено: 11.12.2009

6528/ 17.12.2009

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една червена филмирана таблетка съдържа:
Естрадиол (Estradiol) 1 mg (като естрадиолов хемихидрат)

Една бяла филмирана таблетка съдържа:
Естрадиол (Estradiol) 1 mg (като естрадиолов хемихидрат) и норетистеронов ацетат (norethisterone acetate) 1 mg

Помощни вещества: лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Червени филмирани, двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 282 и диаметър 6 mm.

Бели филмирани, двойно-изпъкнали таблетки, гравирани с NOVO 283 и диаметър 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенен дефицит за жени в менопауза с интактна матка.

Профилактика на остеопороза при постменопаузални жени с повишен риск от бъдещи фрактури, които са показали непоносимост или са противопоказани за лечение с други лекарствени продукти, предназначени за профилактика на остеопороза.

Опитът при лечение на жени над 65 годишна възраст е ограничен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Новофем™ е лекарствен продукт за продължителна секвенциална хормонална заместителна терапия. Естрогенът се прилага непрекъснато. Прогестагенът се добавя за 12 дни на всеки 28 дни от цикъла, в последователен режим.

Приема се по една таблетка дневно в следната последователност: естрогенна терапия (червени филмирани таблетки) за 16 дни, последвани от 12 дни естроген/прогестагенова терапия (бели филмирани таблетки).

След приема на последната бяла таблетка, лечението продължава на следващия ден с първата червена таблетка от нова опаковка. В началото на новия лечебен цикъл обикновено се появява менструално-подобно кръвотечение.

Жени, които не приемат ХЗТ или такива, които преминават от непрекъснатата комбинирана ХЗТ на Новофем™, могат да започнат лечението във всеки удобен ден. При жени, които преминават



от секвенциална ХЗТ, лечението трябва да започне в деня след приключване на предшестващия режим.

За започване и продължаване на лечението на постменопаузалните симптоми трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време. (вж. също точка 4.4).

Ако след три месеца повлияването на симптомите е незадоволително, може да се назначи по-високо дозиран комбиниран продукт.

Ако пациентката е забравила да вземе една таблетка, пропуснатата таблетка се изхвърля. Пропускането на доза може да повиши вероятността от поява на пробивно кръвотечение и зацапване.

4.3 Противопоказания

- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кръвотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро артериална тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при симптоми, влошаващи качеството на живот. Във всички случаи, трябва да се прави внимателна преценка за рисковете и ползите, поне веднъж годишно и ХЗТ да бъде продължена само, ако ползата надвишава риска.

Медицински преглед/проследяване

Преди началото или при възобновяване на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. С нея трябва да се съобрази физикалното изследване (вкл. на таза и гърдите), а също така и с противопоказанията и предпазните мерки при употреба. По време на лечението е препоръчително да се извършват периодични прегледи, като честотата и естеството им се определят индивидуално за всяка жена. Жените трябва да се посъветват за кои промени в гърдите е необходимо да съобщават на лекуващия лекар или медицинска сестра (моля вижте точка "Рак на гърдата" по-долу). Трябва да се направят изследвания, включително мамография, съобразени с клиничните нужди на пациентката, и според възприетата понастоящем скринингова практика.

Състояния, при които е необходимо проследяване:

Пациентката трябва да се проследи внимателно, ако някои от изброените по-долу състояния съществуват в момента, възниквали са в миналото и/или са се засилили по време на бременност или предишна хормонална терапия. Трябва да се има пред вид, че тези състояния могат да се възобновят или да се влошат по време на лечението с Новофем™, а именно:

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза



- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за рак на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематозус
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно спиране на терапията:

Терапията трябва да се прекрати, ако се открие противопоказание или в някой от следните случаи:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност

Хиперплазия на ендометриума

При самостоятелен прием на естрогени за продължително време, рискът от хиперплазия на ендометриума и поява на рак се увеличава (вж. точка 4.8.). Добавянето на прогестаген най-малко за 12 дни от всеки цикъл при нехистеректомирани жени значително намалява този риск.

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кръвотечение и зацапване. Ако те се появят известно време след започване на терапията или продължат след спирането на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

Рак на гърдата

Рандомизираното плацебо – контролирано проучване Women's Health Initiative Study (WHI) и епидемиологични изследвания, вкл. Million Women Study (MWS) показват увеличен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи естрогени, комбинация естроген/прогестаген или тиболон за ХЗТ_няколко години (вж. точка 4.8).

За всички ХЗТ, допълнителният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се увеличава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните нива за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

В проучването MWS, относителният риск за рак на гърдата с конюгирани конски естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато, и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

В проучването WHI, непрекъснатата комбинирана терапия, с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон ацетат (CEE + MPA), се свързва с рак на гърдата, който е малко по-голям по размери и по-често има метастази в регионалните лимфни възли в сравнение с плацебо.



ХЗТ, особено комбинираната естроген - прогестаген, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рака на гърдата.

Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоките вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1 000 за жените на възраст 50 - 59 години и 8 на 1 000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка = 4) на 1 000 за жените на възраст 50 - 59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка = 9) на 1 000 за жените на възраст 60 - 69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесната маса (ИТМ) > 30 kg/m²) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. За да се изключи предиспозиция към тромбофилия, трябва да бъдат снети лична и обременена фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ при такива пациенти трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайна имобилизация, голяма травма или голяма хирургична операция. Както при всички пациенти в постоперативен стадий голямо значение трябва да се отдава на профилактиката на ВТЕ след хирургичната намеса. При случаи на продължителна имобилизация след планова хирургична интервенция, особено при коремни или ортопедични операции на долните крайници, трябва да се има предвид временно преустановяване на ХЗТ, по възможност четири до шест седмици по-рано. ХЗТ не трябва да се възобнови, докато жената не е напълно раздвижена.

Ако ВТЕ се развие след започване на терапията, лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар веднага, ако усетят наличието на потенциален тромбемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирани терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло. За други продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ефектите върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт



Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на инсултите за 5 годишен период ще бъде около 3 на 1 000 жени на възраст 50 – 59 години и 11 на 1 000 жени на възраст 60 - 69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (най-близка оценка = 1) на 1 000 за възраст 50 - 59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка = 4) на 1 000 за възраст 60 – 69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Рак на яйчника

В някои епидемиологични проучвания, приемът на ХЗТ продукти, съдържащи само естроген и естроген плюс прогестаген за дълъг период от време (поне 5 или 10 години), се свързва с повишен риск от развитие на рак на яйчника.

Други състояния

Пациентки със сърдечни и бъбречни проблеми трябва да бъдат проследявани внимателно, тъй като естрогените могат да предизвикат задръжка на течности. Пациентки с терминална бъбречна недостатъчност, трябва също да бъдат следени по-често, тъй като се очаква повишаване на нивата на активните циркулиращи съставки на Новофем™.

Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на заместителното лечение с естроген или хормонална заместителна терапия, тъй като са наблюдавани редки случаи на изразено увеличение на плазмените триглицериди, водещо до панкреатит, във връзка с лечението с естроген.

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТВГ), което води до повишаване на циркулиращите общи тироидни хормони, измерено чрез протеин-свързания йод (РВІ), нивата на Т4 (чрез колонна- или чрез радиоимунологична методика) или Т3 нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т3 от смола е намалено в резултат на увеличаване на тироксинсвързващ глобулин (ТВГ). Нивата на свободните Т4 и Т3 не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (СВГ), глобулин свързващ половите хормони (SHBG), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-І-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от вероятна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат непрекъснато комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

Таблетките Новофем™ съдържат лактоза. Пациентки с рядка наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Larr или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (например рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренз). Обрато, ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови



препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

В клиничен аспект, увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кървотечение.

Намалени нива на естрадиол са наблюдавани при едновременното приложение на антибиотици, напр. пеницилини и тетрациклин.

Естрогените могат да усилят действието и нежеланите лекарствени реакции на имипрамина. При едновременно приложение с циклоспорин може да има повишени плазмени нива на циклоспорина, креатинина и трансминазите, поради намалената чернодробна екскреция на циклоспорина.

Нуждите от лечение с перорални антидиабетни лекарствени продукти или инсулин могат да бъдат променени, във връзка с ефектите на естрогена върху глюкозния толеранс (намален) и отговорът към инсулин, напр. нуждите от инсулин или перорални антидиабетни лекарствени продукти, може да се повиши като следствие от намаления глюкозен толеранс.

4.6 Бременност и кърмене

Новофем™ не е показан за употреба при бременност.

В случай на бременност по време на приема на Новофем™, лечението трябва веднага да се преустанови.

Данните от ограничен брой експонирани на Новофем™ бременности показват неблагоприятните ефекти на норетистерона върху плода. При дози, по-високи от обичайно използваните при орална контрацепция и ХЗТ е наблюдавана маскулинизация на женските фетуси.

Резултатите от повечето епидемиологични проучвания досега, свързани с непреднамерено излагане на плода на въздействието на комбинации от естрогени и прогестагени не показват тератогенен или фетотоксичен ефект.

Кърмене

Новофем™ не е показан за употреба по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива ефекти.

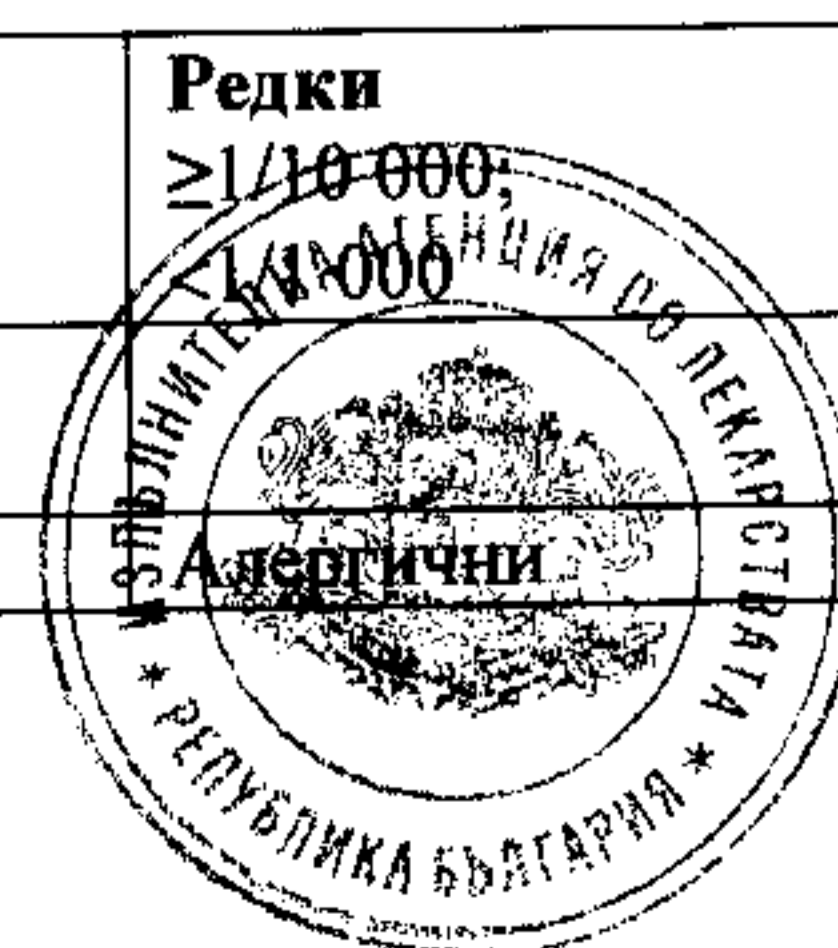
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничен опит:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания, проведени с лекарствен продукт за ХЗТ, подобен на Новофем™, са напрежение в гърдите и главоболие (> 1/10).

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, могат да възникнат по време на лечението с естроген/прогестаген. Честотата им е определена от клинични проучвания, проведени с лекарствен продукт за ХЗТ, подобен на Новофем™ и от пост-маркетингово наблюдение с Новофем™.

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100; <1/10	Нечести ≥1/1 000; <1/100	Редки ≥1/10 000; <1/1 000
Инфекции и инфестации		Вагинална кандидоза		
Нарушения на				Алергични



имунната система				реакции
Психични нарушения				Нервност
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Мигрена	Вертиго
		Безсъние	Нарушено либидо NOS (неопределено по друг начин)	
		Депресия		
Съдови нарушения		Повишено кръвно налягане; Влошаване на хипертонията	Периферен емболизъм и тромбоза	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия	Повръщане	Диария
		Коремна болка		Подуване
		Флатуленция		
		Гадене		
Хепатобиллиарни нарушения			Заболяване на жлъчния мехур	
			Жлъчни камъни	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция	Акне
		Сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни крампи	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Напрежение в гърдите	Вагинална хеморагия		Фиброми на матката
		Влошаване на фибромите на матката		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток		
Изследвания		Увеличаване на теглото		

Рак на гърдата

Според данни от голям брой епидемиологични проучвания и едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване, the Women's Health Initiative (WHI), общият риск от рак на гърдата, нараства с увеличаване на продължителността на използване на ХЗТ при приемащи и приемали доскоро лекарството пациентки.

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценките на относителния риск (RR) при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% са употребявали самостоятелна естрогенна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни - 1,35 (95% CI: 1,21 - 1,49) и 1,30 (95% CI: 1,21 - 1,40) съответно.

Няколко епидемиологични проучвания докладват общо повишен риск от рак на гърдата при естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ в сравнение със самостоятелната естрогенна терапия.

MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ се свързва с по-висок риск от рак на гърдата (1,3).



2,00, 95% CI: 1,88 - 2,12) в сравнение със самостоятелната употреба на естрогени (RR = 1,30; 95% CI: 1,21 - 1,40) или употребата на тиболон (RR=1,45; 95% CI: 1,25-1,68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) след 5,6 години употреба на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемачи комбинацията в сравнение с плацебо.

Абсолютният риск, изчислен от MWS и WHI проучванията, е представен по долу:

MWS оценява от известното средно разпространение на рак на гърдата в развитите страни следното:

- За жени неупотребяващи ХЗТ, приблизително 32 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1000 жени, употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ, броят на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде
 - За тези на самостоятелна естроген заместителна терапия:
 - Между 0 и 3 (най-близка оценка = 1,5) за 5 годишна употреба
 - Между 3 и 7 (най-близка оценка = 5) за 10 годишна употреба.
 - За тези на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ:
 - Между 5 и 7 (най-близка оценка = 6) за 5 годишна употреба
 - Между 18 и 20 (най-близка оценка = 19) за 10 годишна употреба.

Проучването WHI изчислява, че след 5,6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA) на 10 000 човеко-години).

Според изчисления на данни от проучването се оценява, че:

- За 1 000 жени в плацебо групата,
 - около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1 000 жени, които използват естроген-прогестаген комбинирана ХЗТ (CEE + MPA), броят на допълнителните случаи ще бъде
 - Между 0 и 9 (най-близка оценка = 4) за 5 годишна употреба.

Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (вж. точка 4.4).

Ендометриален рак

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален рак нараства с увеличаване на продължителността на използване на самостоятелна естрогенова терапия. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка на риска от рак на ендометриума е, че за жени неупотребяващи ХЗТ, около 5 на всеки 1 000 се очаква да имат рак на ендометриума, диагностициран във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума при приемачите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребяващите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

Пост-маркетингов опит:

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че са възможно свързани с лечението с Новофем™. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (1/30 000 пациенто - години). Постмаркетинговият опит се характеризира с непълно докладване, особено



по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в следната светлина:

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: ендометриална хиперплазия (за допълнителна информация вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Хирзутизъм.

Други нежелани лекарствени реакции, докладвани във връзка с естроген/прогестагеново лечение са:

- Доброкачествени и злокачествени естроген-зависими неоплазми, напр. рак на ендометриума.
- Венозен тромбоемболизъм, т.е. тромбоза на дълбоките вени на крака или таза и белодробен емболизъм, е по-честа при употребяващите хормонална заместителна терапия, отколкото при неупотребяващите. За повече информация, вж. точка 4.3 – “Противопоказания” и точка 4.4 – “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”.
- Миокарден инфаркт и инсулт
- Заболявания на кожата и подкожната тъкан: хлоазма, мултиформена еритема, еритема нодозум, хеморагичен обрив, васкуларна пурпура
- Вероятна деменция (вж. точка 4.4)
- Заболяване на жлъчния мехур

4.9 Предозиране

Предозирането може да се прояви чрез гадене и повръщане. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Естроген и прогестаген, комбинация за последователно, продължително лечение, АТС код: G03F B05

Естроген и прогестаген, комбинация за последователно, продължително лечение.

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми. Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.

Норетистеронов ацетат: Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Прибавянето на прогестаген значително намалява естроген-индуцирания риск от хиперплазия на ендометриума при нехистеректомирани жени.

Облекчаване на симптомите на менопаузата се постига през първите няколко седмици от лечението.

В постмаркетингово проучване нормално кръвотечение след спиране на терапията със средна продължителност 3-4 дни се явява при 91% от жените, приемали Новофем™ за повече от 6 месеца. Кръвотечението обикновено е започвало няколко дни след последната таблетка от прогестагеновата фаза.

Естрогеновият дефицит през менопаузата е свързан със засилена обмяна в костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е



дозозависим. Протекцията е ефективна докато продължава лечението. Прекратяването на ХЗТ води до загуба на костната маса в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

Доказателствата от проучването WHI и мета-анализите на проучванията показват, че настоящата употреба на ХЗТ, самостоятелно или в комбинация с прогестаген - давани на предимно здрави жени - намалява риска от остеопоротични фрактури на тазобедрената става, прешлените и други. ХЗТ също така може да предпази от фрактури при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза, но доказателствата за това са ограничени.

Рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания показват, че 1 mg естрадиол предотвратява постменопаузалната загуба на костни минерални вещества и увеличава костната минерална плътност. Отговорът от страна на гръбначния стълб, шийката на фемора и трохантера е съответно 2,8%, 1,6% и 2,5% след двугодишен самостоятелен прием на 1 mg небалансиран 17 β -естрадиол.

5.2 Фармакокинетични свойства

17 β -естрадиолът се абсорбира бързо в гастроинтестиналния тракт след орално приложение на микронизираната форма. Той претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване (*first-pass metabolism*) през черния дроб и червата с максимална плазмена концентрация от приблизително 27 pg/ml (диапазон от 13 до 40 pg/ml), която се достига за 6 часа след прием на 1 mg. Площта под кривата ($AUC_{(0-tz)}$) = 629 h x pg/ml. Времето на полуживот на 17 β -естрадиола е около 25 часа. Той циркулира свързан с глобулин, свързващ половите хормони (37%) и с албумин (61%), и само 1-2% от него се намира в свободно състояние. Метаболизмът на 17 β -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, но също и в таргентните органи и включва формиране на по-малко активни или неактивни метаболити като естрон, катехолестрогени и някои естрогенни сулфати и глюкурониди. Естрогените частично се екскретират през жлъчката, хидролизират се и се реабсорбират (ентерохепатална циркулация) и се излъчват главно чрез урината в биологично неактивна форма.

След орално приложение норетистеронов ацетат се абсорбира бързо и се трансформира в норетистерон (НЕТ). Той претърпява метаболизъм в черния дроб и другите ентрални органи и има пикова плазмена концентрация от приблизително 9 ng/ml (диапазон 6-11 ng/ml), която се достига за 1 час след прием на 1 mg. Площта под кривата ($AUC_{(0-tz)}$) = 29 h x pg/ml. Времето на полуживот на НЕТ е около 10 часа. НЕТ се свързва с глобулин, свързващ половите хормони (36%) и с албумин (61%). Най-важните му метаболити са изомерите 5-алфа-дихидро-НЕТ и тетраhydro-НЕТ, които се излъчват главно с урината като сулфатни или глюкуронидни конюгати. Фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст не е проучвана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията с естрадиол и норетистеронов ацетат при животни са потвърдили очакваните естрогенови и прогестагенови ефекти. И двата компонента индуцират нежелани лекарствени реакции в предклинични изследвания за репродуктивна токсичност, в частност ембриотоксични ефекти и аномалии в развитието на уrogenиталния тракт. Имайки пред вид другите предклинични ефекти, то профилите на токсичност на естрадиола и норетистерония ацетат са добре познати и не разкриват особени рискове при хората извън вече дискутираните в другите раздели на кратката характеристика на продукта и които като цяло са свързани с хормоналната заместителна терапия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Белите и червените таблетки съдържат:
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте



Хидроксипропилцелулоза
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка
Бели филмирани таблетки:
Хипромелоза, триацетин и талк

Червени филмирани таблетки:
Хипромелоза, червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), пропиленгликол и талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник. Съхранявайте календарната опаковка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

1 x 28 таблетки или 3 x 28 таблетки в календарна дискова опаковка.

Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- основа от цветен непрозрачен полипропилен
- кръгло капаче от прозрачен полистирен
- централен диск за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Номер на РУ: П-1028/19.11.2007
Регистрационен номер: 20030207

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



19.11.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2009

