

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Novofem apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena sarkana apvalkotā tablete satur:

1 mg estradiola (estradiola hemihidrāta veidā) (*estradiolum*)

Viena balta apvalkotā tablete satur:

1 mg estradiola (estradiola hemihidrāta veidā) un 1 mg noretisterona acetāta (*estradiolum, norethisteroni acetas*)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra sarkanā apvalkotā tablete satur 37,3 mg laktozes monohidrāta.

Katra baltā apvalkotā tablete satur 36,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sarkanas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “NOVO 282”. Diametrs 6 mm.

Baltas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “NOVO 283”. Diametrs 6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu novēršanai pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kurām kopš pēdējām mēnešreizēm pagājuši vairāk kā 6 mēneši.

Osteoporozes profilakse pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar augstu kaulu lūzumu risku, kuras nepanes vai kurām ir kontrindicēti citi medikamenti, ko lieto osteoporozes profilaksei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanā ir ierobežota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Novofem ir nepārtraukti lietojams, sekvenciāls HAT preparāts perorālai lietošanai. Estrogēns tiek dozēts bez pārtraukuma. Katrā 28 dienu ciklā 12 dienas tiek pievienots progestagēns pēc sekvences shēmas.

Katru dienu lieto pa 1 tabletei šādā secībā: 16 dienu estrogēna terapija (sarkana apvalkotā tablete), kam seko 12 dienu estrogēna/progestagēna terapija (balta apvalkotā tablete).

Nākamajā dienā pēc pēdējās baltās tabletes ieņemšanas terapija jāturpina ar pirmo sarkano tableti no jauna iepakojuma. Jaunā ārstēšanas cikla sākumā parasti rodas menstruācijām līdzīga asiņošana.

Sievietes, kuras nelieto HAT vai nomaina citu kombinētu nepārtraukti lietojamu HAT preparātu, terapiju ar Novofem var sākt jebkurā piemērotā dienā. Sievietēm, kas nomaina citu sekvenču HAT shēmu, terapija jāsaņem nākamajā dienā pēc iepriekšējās shēmas pabeigšanas.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika periodu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pēc trīs mēnešiem nav panākta apmierinoša terapeitiskā iedarbība un simptomi nav mazinājušies, indicēta terapijas maiņa uz kombinēto preparātu ar lielāku devu.

Ja paciente ir aizmirsusi ieņemt tableti, to jācenšas izdarīt pēc iespējas ātrāk nākamo 12 stundu laikā. Ja pagājušas vairāk kā 12 stundas, tablete jāizmet. Devas izlaišana var palielināt starpmenstruālas asiņošanas un smērējošu izdalījumu rašanās iespēju.

4.3. Kontrindikācijas

- Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.
- Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs vai aizdomas par to, vai estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs anamnēzē (piemēram, endometrija vēzis).
- Nediagnosticēta asiņošana no dzimumceļiem.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Agrāk bijusi vai pašreiz esoša venoza trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Zināmi trombofiliski traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
- Akūta vai neseno pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts).
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, ja vien aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies.
- Zināma paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām.
- Porfīrija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai pret simptomiem, kas negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums un HAT drīkst turpināt tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

Pierādījumi par risku, kas saistīts ar HAT priekšlaicīgas menopauzes ārstēšanā, ir ierobežoti tādēļ, ka ir zems absolūtā riska līmenis jaunākām sievietēm, tomēr, riska un ieguvuma attiecība šīm sievietēm var būt vairāk labvēlīga nekā vecākām sievietēm.

Medicīniski izmeklējumi/novērošana

Pirmo reizi uzsākot vai atkārtoti sākot lietot HAT, jāievēc pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic pilnīga (arī iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas un brīdinājumus par lietošanu. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids individuāli jāpielāgo katrai sievietei. Sievietēm jāiesaka ziņot ārstam vai medicīnas mātai par jebkurām ievērotām pārmaiņām krūtīs (skatīt „Krūts vēzis” tālāk). Izmeklējumi, arī atbilstoši attēldiagnostikas izmeklējumi, piemēram, mammogrāfija, jāveic atbilstoši šobrīd atzītai izmeklēšanas praksei un individuāli pieskaņojot tos pacientu klīniskajām vajadzībām.

Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no turpmāk minētajiem gadījumiem, tas bijis iepriekš un/vai paasinājies grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonterapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie gadījumi Novofem lietošanas laikā var atkārtoties vai paasināties, īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze,
- trombembolisku traucējumu riska faktori (skatīt tālāk),
- estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis pirmās pakāpes radniecei,
- hipertensija,
- aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma),
- cukura diabēts ar asinsvadu bojājumu vai bez tā,
- žultsakmeņu slimība,
- migrēna vai (stipras) galvassāpes,
- sistēmiska sarkanā vilkēde,
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk),
- epilepsija,
- bronhiālā astma,
- otosklerozē.

Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija, kā arī šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās,
- ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās,
- nebijušas migrēnas tipa galvassāpes,
- grūtniecība.

Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir paaugstināts, ja ilgstoši lietoti tikai estrogēni. Ziņotais endometrija vēža riska palielinājums tikai estrogēna lietotājām ir no 2 līdz 12 reizēm lielāks nekā nelietotājām – atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēnu devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks var saglabāties palielināts vairāk nekā 10 gadus.

Sievietēm ar neizoperētu dzemdi paaugstināts risks, kas saistīts ar tikai estrogēnu saturošu HAT, tiek novērsts, cikliski pievienojot progestagēnu vismaz 12 dienas mēnesī/28 dienu ciklā vai arī lietojot pastāvīgu kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju.

Pirmajos terapijas mēnešos var būt starpmenstruāla asiņošana un smērējoši izdalījumi. Ja starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi turpinās pēc pirmajiem ārstēšanas mēnešiem, rodas, kad terapija lietota jau ilgāku laiku, vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jāveic izmeklēšana, kas varētu iekļaut endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīgu endometrija audzēja iespējamību.

Krūts vēzis

Vispārēji pierādījumi uzrāda paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles vai tikai estrogēnu saturošu HAT, un risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Randomizētā, ar placebo kontrolētā Sieviešu veselības iniciatīvas (*Women's Health Initiative Study - WHI*) pētījumā un prospektīvu epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē konstatēti konstatēti, ka sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu HAT, ir paaugstināts krūts vēža risks pēc apmēram 3 (1-4) gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rezultāti no lielas metaanalīzes uzrāda, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazinās, un laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

HAT, īpaši kombinēta estrogēna-progestagēna terapija, palielina mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir novērojams daudz retāk nekā krūts vēzis. Epidemioloģiskie pierādījumi no plašas metaanalīzes liecina, ka sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu vai kombinētu estrogēnu un progesteronu saturošu HAT, ir nedaudz paaugstinātu risks, kas izpaužas terapijas 5 gadu laikā un pēc terapijas pārtraukšanas laika gaitā mazinās.

Daži citi pētījumi, to vidū WHI pētījums, liecina, ka kombinētas HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Venozā trombembolija

HAT saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās relatīvo risku. Lielāka VTE rašanās iespējamība ir HAT lietošanas pirmajā gadā nekā vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientēm ar zināmiem trombofiliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks, un HAT var šo risku palielināt. Tāpēc HAT šīm pacientēm ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispāratzīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, lielāks vecums, liela operācija, ilgstoša imobilizācija, izteikti palielināts svars ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiskā sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu nozīmi VTE.

Tāpat kā visiem pacientiem, pēc operācijas jāapsver VTE profilakses pasākumu veikšana. Ja pēc plānveida operācijām nepieciešama ilgstoša imobilizācija, ir ieteicams 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas uz laiku pārtraukt HAT lietošanu. Terapiju nedrīkst atsākt, pirms sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Sievietēm, kurām pašām nav bijusi VTE, bet venozā trombembolija jaunos gados bijusi kādam pirmās pakāpes radniekam, var piedāvāt skrīningu pēc uzmanīgas informēšanas par tā nepilnībām (skrīningā tiek atklāta tikai daļa no trombofiliskajiem traucējumiem).

Ja tiek atklāts trombofilisks traucējums, kas atšķiras no venozas trombembolijas gadījuma ģimenes locekļiem, vai, ja traucējums ir ‘smags’ (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), HAT ir kontrindicēta.

Sievietēm, kuras jau pastāvīgi saņem ārstēšanu ar antikoagulantiem, rūpīgi jāapsver HAT lietošanas sniegtais guvums un risks.

Ja VTE rodas pēc terapijas sākšanas, medikamenta lietošana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja rodas aizdomas par iespējamiem trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

Koronāro artēriju slimība (KAS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti nekādi pierādījumi par kombinētas estrogēna-progestagēna vai tikai estrogēnu saturošas HAT lietošanas radītu aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm, kurām vai nu ir KAS, vai tās nav.

Relatīvais KAS risks kombinētas estrogēna-progestagēna HAT lietošanas gadījumā ir nedaudz palielināts. Sākotnējais absolūtais KAS risks ir stipri atkarīgs no vecuma, tāpēc papildu KAS gadījumu skaits estrogēna-progestagēna lietošanas dēļ veselām sievietēm, kurām tuvojas menopauze, ir ļoti mazs, taču ar vecumu tas palielināsies.

Išēmiskais insults

Kombinēta estrogēna-progestagēna un tikai estrogēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku išēmiska insulta risku. Relatīvais risks nemainās ar vecumu vai laiku pēc menopauzes. Taču sākotnējais insulta risks ir stipri atkarīgs no vecuma, un kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielināsies (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipotireoze

Pacientēm, kurām nepieciešama vairogdziedzera hormonu aizstājterapija, HAT laikā regulāri jāpārbauda vairogdziedzera darbība, lai nodrošinātu, ka vairogdziedzera hormonu līmenis saglabājas pieņemamās robežās.

Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi organismā, tādēļ rūpīgi jānovēro pacientes ar nieru un sirdsdarbības traucējumiem.

Sievietes ar iepriekš pastāvošu hipertrigliceridēmiju estrogēnu aizstājterapijas vai hormonu aizstājterapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā novērota ievērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija serumā, kā rezultātā radies pankreatīts.

Eksogēni estrogēni var izraisīt vai pastiprināt iedzimtas vai iegūtas angioedēmas simptomus.

Estrogēni paaugstina tiroīdaisaistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu daudzumu, nosakot pēc olbaltumiem saistītā joda (OSJ), T4 līmeni (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisko testu) vai T3 līmeni (nosakot ar radioimunoloģisko testu). T3 sveķu saistīšana samazinās, kas liecina par paaugstināto TSG līmeni. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo olbaltumu līmenis, t. i., kortikosteroīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var paaugstināties citu plazmas olbaltumu (angiotenzinogēna/renīna substrāta, alfa-1-antitripsīna un ceruloplazmīna) līmenis.

Paaugstināts ALAT līmenis

Pētījumos, kuros piedalījās pacientes, kurām C hepatīta vīruss (HCV) tika ārstēts ar ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinēto terapiju ar un bez dasabuvīra, paaugstināts ALAT līmenis, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ievērojami biežāk tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos hormonālos kontraceptīvus (KHK). Arī pētījumos, kuros piedalījās pacientes, kuras saņēma glecaprevīra/pibrentasvīra terapiju, paaugstināts ALAT līmenis tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHK. ALAT līmeņa paaugstinājums sievietēm, kuras lietoja zāles, kas satur estrogēnus, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, līdzinājās paaugstinājumam, kas tika novērots sievietēm, kuras nelietoja estrogēnus, tomēr pētījumā citus estrogēnus lietoja ierobežots sieviešu skaits, tādēļ ir jāievēro piesardzība, lietojot ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra

kombinēto terapiju ar un bez dasabuvira, kā arī lecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

HAT lietošana neuzlabo kognitīvās funkcijas. Ir pierādījumi par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtraukti lietotamu kombinētu vai tikai estrogēnu saturošu HAT lietošanu pēc 65 gadu vecuma.

Novofem tabletes satur laktozi. Pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopējo laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nevajadzētu lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Estrogēnu un progestagēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošos enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns un efavirenzs).

Lai gan zināms, ka ritonavīrs, telaprevīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji – inducējoši. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu preparāti var inducēt estrogēnu un progestagēnu metabolismu.

Klīniski paātrinātais estrogēnu un progestagēnu metabolisms var samazināt medikamenta efektivitāti un radīt dzemdes asiņošanas raksturojuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pētījumos, kuros pacienties saņēma ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto HCV terapiju ar un bez dasabuvira un glecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju, paaugstināts ALAT līmenis, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ievērojami biežāk tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHK. ALAT līmeņa paaugstinājums sievietēm, kuras lietoja zāles, kas satur estrogēnus, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, līdzinājās paaugstinājumam, kas tika novērots sievietēm, kuras nelietoja estrogēnus, tomēr pētījumā citus estrogēnus lietoja ierobežots sieviešu skaits, tādēļ ir jāievēro piesardzība, lietojot ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto terapiju ar un bez dasabuvira, kā arī glecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Estrogēnterapija var ietekmēt dažu laboratorisko testu, piemēram, glikozes tolerances vai vairogdziedzera darbības pārbaužu, rezultātus.

Zāles, kas nomāc aknu mikrosomu zāles metabolizējošos enzīmus, piemēram, ketokonazols, var palielināt cirkulējošo Novofem aktīvo vielu līmeni.

Lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu, var palielināties ciklosporīna, kreatinīna un transamināžu līmenis asinīs samazināta ciklosporīna metabolisma dēļ aknās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Novofem nav indicēts grūtniecības laikā.

Ja Novofem lietošanas laikā iestājas grūtniecība, medikamenta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Klīniskie dati par nelielu grūtniecību skaitu, kad lietots šis preparāts, norāda par noretisterona nevēlamo ietekmi uz augli. Lietojot devas, kas pārsniedza normāli lietotās perorālās kontracepcijas un HAT preparātu devas, novērota sievišķo augļu maskulinizācija.

Vairumā epidemioloģisko pētījumu nav iegūtas norādes, ka estrogēnu un progestagēnu kombinācijai būtu teratogēna vai fetotoksiska iedarbība.

Barošana ar krūti

Novofem nav indicēts zīdīšanas laikā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināma Novofem ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasKlīniskā pieredze:

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk novērotās blakusparādības, lietojot Novofem pielīdzināmu HAT preparātu, bija krūšu jutīgums un galvassāpes (ziņots $\geq 10\%$ pacientu). Lietojot kombinētos estrogēnu/progestagēnu preparātus, var rasties turpmāk minētās blakusparādības. Biežums aprēķināts, izmantojot datus, kas iegūti klīniskajos pētījumos ar Novofem pielīdzināmu HAT preparātu un Novofem pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$; $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$; $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$
Infekcijas un infestācijas		Vaginālā kandidoze		
Imūnās sistēmas traucējumi				Alerģiskas reakcijas
Psihiskie traucējumi				Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Migrēna	Vertigo
		Bezmiegs	Dzimumtieksmes traucējumi, CN (citādi nekonkretizēti)	
		Depresija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Paaugstināts asinsspiediens Progresējoša hipertensija	Embolijas un trombozes perifērajos asinsvados	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Dispepsija	Vemšana	Caureja
		Vēdersāpes		Vēdera pūšanās
		Gāzu uzkrāšanās		
		Slikta dūša		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Žultspūšļa slimība	
			Žultsakmeņu slimība	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Matu izkrišana	Akne
		Nieze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu			Muskuļu krampji	

sistēmas bojājumi				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu jutīgums	Asiņošana no dzimumceļiem		Dzemdes fibroīdi
		Dzemdes fibroīdu progresēšana		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Tūska		
Izmeklējumi		Svara palielināšanās		

Pieredze pēcreģistrācijas periodā:

Papildus iepriekš minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par tām, kas norādītas tālāk, ir ziņots brīvprātīgajā ziņošanas sistēmā, un tās, pēc vispārējiem ieskatiem, ir iespējami saistītas ar Novofem terapiju. Šo spontāno nevēlamo blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- labdabīgi un ļaundabīgi jaunveidojumi (tostarp cistas un polipi): endometrija vēzis;
- imūnās sistēmas traucējumi: vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiska reakcija/šoks);
- psihiskie traucējumi: trauksme;
- nervu sistēmas traucējumi: insults;
- acu slimības: redzes traucējumi;
- sirds funkcijas traucējumi: miokarda infarkts;
- asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensijas paasinājums;
- aknu un/vai žultsceļu traucējumi: žultsakmeņu slimības paasinājums, žultsakmeņu slimības recidīvs;
- ādas un zemādas audu bojājumi: seboreja, angioneirotiska tūska, hirsūtisms;
- reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: endometrija hiperplāzija, vulvovagināla nieze;
- izmeklējumi: ķermeņa masas samazināšanās.

Tālāk minētās blakusparādības novērotas citu estrogēnu/progestagēnu lietošanas gadījumā:

- ādas un zemādas audu bojājumi: hloazma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, hemorāģiski izsitumi, vaskulāra purpura;
- iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- sausuma sajūta acīs;
- izmaiņas asaru plēves satāvā.

Krūts vēža risks

Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju vairāk nekā 5 gadus, ziņots pat par 2 reizes lielāku krūts vēža diagnosticēšanas risku.

Palielināts risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir zemāks nekā estrogēnu-progestagēnu kombinācijas lietotājām.

Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sniegts absolūtais riska aprēķins, kas balstīts uz lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (WHI pētījuma) un lielākās prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes rezultātiem.

Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīze

Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums HAT sākumā (gadi)	Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 5 gadu laikā (50-54 g. v.)*	Riska attiecība	Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 5 gadiem
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinēta estrogēna-progestagēna terapija			
50	13,3	1,6	8,0
* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27 (kg/m ²)			
Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, atšķirsies arī krūts vēža papildus gadījumu skaits mainās proporcionāli.			

Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 10 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Vecums HAT sākumā (gadi)	Sastopamība uz 1000 HAT nekad nelietojušām sievietēm 10 gadu laikā (50-59 g. v.) *	Riska attiecība	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām pēc 10 gadiem
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinēta estrogēna-progestagēna terapija			
50	26,6	1,8	20,8

* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27 (kg/m²)

Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

ASV WHI pētījumi – papildu krūts vēža risks pēc 5 gadu lietošanas

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā	Riska koeficients un 95% TI	Papildu vēža gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI)
KZE tikai estrogēns			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 -0)*
KZE+MPA estrogēns-progestagēns**			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	4 (0 – 9)

* WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kurām nekonstatēja krūts vēža riska palielināšanos.

** Ja analīzi ierobežoja ar sievietēm, kuras pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nebija konstatējams palielināts risks. Pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā nelietotājām.

Endometrija vēža risks

Endometrija vēža risks ir aptuveni 5 no katrām 1000 sievietēm ar neizoperētu dzemdi, kuras nelieto HAT. Sievietēm ar neizoperētu dzemdi tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana nav ieteicama, jo tā palielina endometrija vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atkarībā no tikai estrogēnu saturošas terapijas lietošanas ilguma un estrogēna devas endometrija vēža riska palielinājums epidemioloģiskos pētījumos bija no 5 līdz 55 papildus diagnosticētiem gadījumiem uz 1000 sievietēm no 50 līdz 65 gadu vecumam.

Tikai estrogēna terapijai pievienojot progestagēnu vismaz 12 dienas ciklā, var novērst šo palielināto risku. *Million Women* pētījumā kombinētas (sekvenciālas vai pastāvīgas) HAT lietošana 5 gadus nepalielināja endometrija vēža risku (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Olnīcu vēža risks

Tikai estrogēnu saturošas vai kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze liecina, ka sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT, ir nedaudz paaugstināts risks saslimt ar olnīcu vēzi, salīdzinot ar sievietēm, kuras HAT nekad nav lietojušas (RR 1,43, 95% TI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras 5 gadus lietoja HAT, tas izraisīja apmēram 1 papildu gadījums uz 2000 lietotājām. Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelietoja HAT, 5 gadu laikā sagaidāmais olnīcas vēža diagnosticēšanas skaits ir apmēram 2 sievietēm no 2000.

Venozas tromboembolijas risks

HAT ir saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozas trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, relatīvo risku. Šādi traucējumi biežāk var rasties pirmajā HAT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). WHI rezultāti parādīti tālāk.

WHI pētījumi – papildus VTE risks 5 lietošanas gados

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā	Riska koeficients un 95% TI	Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI)
Perorālie tikai estrogēni*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Perorālais kombinētais estrogēns-progestagēns			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Pētījums sievietēm ar izoperētu dzemdi.

Koronāro artēriju slimības risks

Koronāro artēriju slimības risks kombinētās estrogēnu-progestagēna HAT lietotājām pēc 60 gadu vecuma ir nedaudz palielināts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Išēmiska insulta risks

Tikai estrogēnu un estrogēna-progestagēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku relatīvo išēmiska insulta risku. Hemorāģiska insulta risks HAT lietošanas laikā nepalielinās.

Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, taču sākotnējais risks ir stipri atkarīgs no vecuma. Vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

WHI pētījumi, apvienoti – papildus išēmiskā insulta risks* 5 gadu lietošanas laikā

Vecuma diapazons (gadi)	Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā	Riska koeficients un 95% TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Išēmisks un hemorāģisks insults netika nošķirts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003, tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Perorālo estrogēnu pārdozēšanas simptomi ir krūšu jutīgums, slikta dūša, vemšana un/vai metrorāģija. Progestagēnu pārdozēšana var izraisīt depresīvu noskaņojumu, nogurumu, akni un hirsūtismu. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: gestagēnus un estrogēnus hormonus saturošas zāles, sekvenciāli līdzekļi. ATĶ kods: G03F B05.

Estradiols: aktīvā sastāvdaļa ir sintētisks 17β-estradiols, kas ir ķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam cilvēka estradiolam. Tas aizstāj estrogēna veidošanās izbeigšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā un mazina menopauzes simptomus. Estrogēni kavē kaulu masas zudumu pēc menopauzes vai ovariectomijas.

Noretisterona acetāts: sintētisks progestagēns. Tā kā estrogēni veicina endometrija augšanu, to lietošana monoterapijā palielina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestagēnu pievienošana mazina estrogēnu izraisīto endometrija hiperplāzijas risku sievietēm ar saglabātu dzemdi.

Pēcmenopauzes simptomu mazināšanās tiek sasniegta pirmajās pāris ārstēšanas nedēļās.

Pēcreģistrācijas pētījumā regulāra, zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīta asiņošana vidēji 3 līdz 4 dienas radās 91% sieviešu, kuras lietoja Novofem 6 mēnešus. Zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīta asiņošana parasti sākās dažas dienas pēc pēdējās progestagēna fāzes tabletes lietošanas.

Estrogēnu trūkums menopauzē ir saistīts ar paātrinātu kaulu vielmaiņu un kaulu masas samazināšanos. Estrogēnu ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu ir atkarīga no devas. Aizsardzība darbojas tik ilgi, kamēr tiek turpināta ārstēšana. Pēc HAT pārtraukšanas kaulu masa samazinās ar tādu pašu ātrumu kā neārstētām sievietēm.

WHI pētījuma un meta-analīžu pētījumu rezultāti liecina, ka pašreizējā HAT lietošana, estrogēna monoterapija vai kombinācijā ar progestagēnu - pārsvarā veselām sievietēm - mazina gūžas kaula, mugurkaula skriemeļu un citu osteoporotisku lūzumu risku. HAT var arī novērst lūzumus sievietēm ar zemu kaulu blīvumu un/vai diagnosticētu osteoporozi, taču pierādījumu tam ir maz.

Randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi liecina, ka 1 mg estradiola novērš pēcmenopauzes kaulu minerālvielu zudumu un palielina kaulu minerālvielu blīvumu. Atbildreakcija mugurkaula skriemeļos, gūžas kaula kakliņā un paugurā bija attiecīgi 2,8%, 1,6% un 2,5% 2 gadu laikā, lietojot tikai 1 mg 17β-estradiola.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas 17β-estradiola lietošanas mikronizētā formā tas ātri uzsūcas no gastrointestinālā trakta. 17β-estradiols piedalās plašā pirmā loka metabolismā aknās un citos iekšējos orgānos. Maksimālā koncentrācija plazmā aptuveni 27 pg/ml (var svārstīties no 13 līdz 40 pg/ml) pēc 1 mg ieņemšanas tiek sasniegta 6 stundu laikā. Laukums zem līknes ($AUC_{(0-t_z)}$)= 629 h x pg/ml. 17β-estradiola eliminācijas pusperiods ir aptuveni 25 stundas. Tas cirkulē asinsritē saistītā veidā ar DzHSG (37%) un albumīnu (61%); tikai aptuveni 1 līdz 2% paliek nesaistītā veidā. 17β-estradiols metabolizējas galvenokārt aknās un zarnās, kā arī mērķorgānos, veidojot mazāk aktīvus vai neaktīvus metabolītus, kā estronu, kateholestrogēnus un vairākus estrogēna sulfātus un glikuronīdus. Estrogēni izdalās ar žulti, kur tie tiek hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepatiska cirkulācija), bet galvenokārt ar urīnu bioloģiski neaktīvā veidā.

Pēc noretisterona acetāta perorālas lietošanas tas ātri uzsūcas un pārveidojas par noretisteronu (NET). Tas piedalās pirmā loka metabolismā aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā pēc 1 mg lietošanas aptuveni 9 ng/ml (var būt no 6 līdz 11 ng/ml), un tā tiek sasniegta pēc 1 stundas. Laukums zem līknes ($AUC_{(0-t_z)}$)= 29 h x pg/ml. NET terminālais pusperiods ir aptuveni 10 stundas. NET saistās ar DzHSB (36%) un albumīniem (61%). Svarīgākie metabolīti ir 5α-dihidro-NET un tetrahydro-NET izomēri, kas galvenokārt izdalās ar urīnu sulfātu vai glikuronīdu savienojumu veidā.

Noretisterona acetāts neietekmē estradiola farmakokinētiskās īpašības.

Farmakokinētiskās īpašības vecāka gadagājuma cilvēkiem nav pētītas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot estradiolu un noretisterona acetātu, novērota estrogēna un progestagēna ietekme kā paredzams. Abām vielām preklīniskajās reproduktīvās toksicitātes pārbaudēs novēroja nevēlamu ietekmi, galvenokārt embriotoksisku iedarbību un uroģenitālā trakta attīstības

anomālijas. Attiecībā uz citiem preklīniskajiem efektiem estradiola un noretisterona acetāta toksicitāte ir labi zināma un nerada īpašu risku cilvēkam, izņemot to, kas aprakstīts citos Zāļu apraksta apakšpunktos un kas kopumā saistīts ar hormonu aizstājterapiju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Gan baltās, gan sarkanās tabletes satur:

laktozes monohidrātu,
kukurūzas cieti,
hidroksipropilcelulozi,
talku,
magnija stearātu.

Apvalks

Balta apvalkotā tablete:
hipromeloze, triacetīns un talks.

Sarkana apvalkotā tablete:
hipromeloze, sarkanais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), propilēnglikols un talks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Neatdzesēt. Uzglabāt iepakojumu ārējā kartona kārbīnā, lai pasargātu to no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 x 28 tabletes vai 3 x 28 tabletes kalendārveida iepakojumā.

28 tablešu kalendārveida iepakojumam ir 3 daļas:

- no krāsaina, necaurspīdīga polipropilēna gatavots pamats,
- no caurspīdīga polistirēna gatavots gredzenveida vāciņš,
- no krāsaina necaurspīdīga polistirēna gatavota skala centrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novo Nordisk A/S

DK 2880, Bagsvaerd
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

05-0412

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 4. augustā
Pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023