

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novofem, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna czerwona tabletki powlekana zawiera 37,3 mg laktozy jednowodnej.

Jedna biała tabletki powlekana zawiera 36,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują innych produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce osteoporozy lub, dla których są one przeciwwskazane (patrz także punkt 4.4).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

U kobiet niestosujących HTZ lub kobiet zmieniających leczenie z produktu leczniczego stosowanego w ciągłej złożonej HTZ, leczenie produktem leczniczym Novofem można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet zmieniających schemat leczenia z innej sekwencyjnej HTZ, stosowanie produktu leczniczego należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu pełnego cyklu dotychczasowego leczenia.

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi.
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów złośliwych (np. rak endometrium).
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja endometrium.
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki testów czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Badanie lekarskie/badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub zmianą HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i występowania zagrożeń związanych z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstotliwość i rodzaj do konkretnego przypadku. Pacjentki należy powiadomić, o jakich zmianach w piersiach

powinny informować swojego lekarza lub pielęgniarkę (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych i dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Stany wymagające szczególnej uwagi

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

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

Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

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

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

Hiperplazja endometrium i rak

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

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

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

Rak piersi

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

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

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

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

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

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

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane ze zwiększeniem od 1,3- do 3-krotnym ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Choroba naczyń wieńcowych

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

Względne ryzyko choroby wieńcowej w trakcie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że wyjściowe całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie związane z wiekiem, to liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej z powodu stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ jest bardzo mała u zdrowych kobiet, u których od menopauzy upłynął krótki czas, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny mózgu

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

Niedoczynność tarczycy

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

Inne stany

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

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

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego przez jod związany z białkiem (PBI),

stężenia T4 (oceniałego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniałego metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -I-antytrypsyna i ceruloplazmina).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze przeciwzakaźne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir silne inhibitory podane równocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Novofem nie jest wskazane w ciąży.

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

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wskazują na niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas podawania większych dawek niż te stosowane w antykoncepcji i HTZ obserwowano maskulinizację płodów żeńskich.

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

Laktacja

Stosowanie produktu leczniczego Novofem nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$; < $1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$; < $1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$; < $1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy		
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje uczuleniowe
Zaburzenia psychiczne				nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) bezsennaś depresja	migrena zaburzenia libido (niezdefiniowane inaczej)	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

Zaburzenia naczyniowe		wzrost ciśnienia krwi zaostrenie nadciśnienia tętniczego	zatorowość obwodowa i zakrzepica	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów nudności	wymioty	biegunka wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			choroba pęcherzyka żółciowego kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka świąd	łysienie	trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			skurcze mięśni	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi	krwawienia z dróg rodnych powiększanie się włókniaków macicy		włókniaki macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała		

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

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

- Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy): rak endometrium.
- Zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs anafilaktyczny).
- Zaburzenia psychiczne: niepokój.

- Zaburzenia układu nerwowego: udar.
- Choroby oka: zaburzenia widzenia.
- Zaburzenia serca: zawał serca.
- Zaburzenia naczyń: zaostrzenie nadciśnienia tętniczego.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: nasilenie i nawrót kamicy żółciowej.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie.
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu.
- Badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała.

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

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

Ryzyko raka piersi

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

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

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

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

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

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

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

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

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

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

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ,	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po
-----------------------------	--	---------------------	---

	w okresie 10 lat (50-59 lat)*		10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8

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

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

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

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95%CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95%CI)
Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

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

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

Ryzyko raka endometrium

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

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

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

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

Nowotwór jajnika

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

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

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ po 5 latach stosowania

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

* Badanie u kobiet z usuniętą macicą.

Ryzyko choroby naczyń wieńcowych

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

Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu

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

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

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania

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

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Ustąpienie objawów pomenopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

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

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

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

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z grupą kontrolną placebo wykazały, że 1 mg estradiolu chroni przed menopauzalną utratą substancji mineralnych kości i zwiększa gęstość mineralną kości. W przypadku kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarzy działanie to wyniosło odpowiednio 2,8%, 1,6% i 2,5% przy zastosowaniu 1 mg 17 β -estradiolu przez okres ponad 2 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17 β -estradiolu następuje jego szybka absorpcja w przewodzie pokarmowym. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu w przybliżeniu 27 pg/ml (zakres 13-40 pg/ml) w ciągu 6 godzin po przyjęciu 1 mg. Pole pod krzywą ($AUC_{(0-tz)}$) = 629 h x pg/ml. Okres półtrwania 17 β -estradiolu wynosi około 25 godzin. Wiąże

się on z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) (37%) i z albuminami (61%), a tylko około 1-2 % pozostaje w postaci niezwiązanej. Metabolizm 17β-estradolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych, prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, zawierających estron, katecholestrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz głównie wydalane z moczem w postaci biologicznie nieczynnej.

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

Noretysteronu octan nie ma wpływu na farmakokinetykę estradiolu.

Właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku nie były badane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka biała i czerwona:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
talk
magnezu stearynian.

Otoczka:

otoczka białej tabletki:
hypromeloza, glicerolu trioctan, talk.

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w opakowaniu kalendarzykowym.

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek złożone jest z 3 części:

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11888

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 listopada 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2020

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novofem tabletki powlekane
estradiol + noretysteronu octan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda czerwona tabletkę zawiera 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).
Każda biała tabletkę zawiera 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) oraz 1 mg noretysteronu octanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancją pomocniczą jest m.in. laktoza jednowodna. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 (16 czerwonych i 12 białych) tabletek powlekanych kod EAN: 5909990420049

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11888

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Novofem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Novofem tabletki powlekane
estradiol + noretysteronu octan
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek powlekanych

6. INNE

16 czerwonych tabletek: 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego)
12 białych tabletek: 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) oraz 1 mg noretysteronu octanu
Substancje pomocnicze to m.in. laktoza jednowodna. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

7. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Novofem, tabletki powlekane estradiol + noretysteronu octan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Novofem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Novofem
3. Jak stosować lek Novofem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Novofem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Novofem i w jakim celu się go stosuje

Novofem to lek stosowany w sekwencyjnej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) podawany codziennie bez przerw u kobiet po menopauzie, u których upłynęło co najmniej 6 miesięcy od wystąpienia ostatniej naturalnej miesiączki.

Lek Novofem zawiera 2 żeńskie hormony płciowe – estrogen (estradiol) i progestagen (noretysteronu octan). Estradiol zawarty w Novofem jest identyczny z estradiolem wytwarzanym przez jajniki u kobiet i jest klasyfikowany jako naturalny estrogen. Noretysteronu octan jest syntetycznym progestagenem, działającym podobnie do progesteronu – innego ważnego żeńskiego hormonu płciowego.

Novofem jest stosowany w celu:

Złagodzenia objawów pojawiających się po menopauzie

W czasie menopauzy spada ilość estrogenu produkowanego przez organizm kobiety. Powoduje to objawy takie jak: uczucie gorąca na twarzy, szyi i klatce piersiowej („uderzenia gorąca”). Novofem łagodzi te objawy. Lek Novofem może zostać zalecony pacjentce tylko, gdy objawy znacznie utrudniają codzienne życie.

Zapobiegania osteoporozie

Po menopauzie u niektórych kobiet rozwija się kruchość kości (osteoporoza). Wszystkie dostępne opcje należy przedyskutować z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest narażona na zwiększone ryzyko złamań z powodu osteoporozy i inne leki nie są odpowiednie, lek Novofem można stosować w celu zapobiegania osteoporozie po menopauzie.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Novofem

Wywiad lekarski i regularne badania lekarskie

Stosowanie HTZ niesie ze sobą ryzyko, które powinno być rozważone, kiedy pacjentka decyduje się czy zastosować hormonalną terapię zastępczą lub kontynuować jej stosowanie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (z powodu niewydolności jajników lub zabiegu chirurgicznego) jest ograniczone. Jeśli pacjentka przechodzi przedwczesną menopauzę ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może się różnić. Wówczas należy porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem (lub wznowieniem) stosowania HTZ, lekarz przeprowadzi wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badań, w tym badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeśli są niezbędne.

Jeżeli pacjentka zdecyduje się stosować lek Novofem, powinna regularnie zgłaszać się na badania lekarskie (przynajmniej raz w roku). Podczas tych badań, powinna rozważyć z lekarzem korzyści i zagrożenia płynące ze stosowania leku Novofem.

Pacjentka powinna regularnie przechodzić badania mammograficzne, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Kiedy nie stosować leku Novofem

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej schorzeń lub w razie wątpliwości, **należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Novofem.

Nie należy rozpoczynać stosowania leku Novofem, jeśli:

- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka piersi**;
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka błony śluzowej macicy** (rak endometrium) lub inny nowotwór estrogenozależny;
- występują **niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych**;
- występuje **nadmierny rozrost błony śluzowej trzonu macicy** (hiperplazja endometrium) i nie jest ona leczona;
- rozpoznano lub występowały w przeszłości **zakrzepy krwi w żyłach** (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), np. w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna);
- występuje **zaburzenie krzepnięcia krwi** (zaburzenie ze skłonnością do zakrzepicy, takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- występują lub występowały w przeszłości choroby wywołane przez zakrzepy krwi w tętnicach (zaburzenia zakrzepowo-zatorowe) takie jak **zawał mięśnia sercowego, udar** lub **dusznica bolesna**;
- występuje lub występowała w przeszłości **choroba wątroby**, a wyniki testów czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- stwierdzono **uczulenie** i (lub) nadwrażliwość na **estradiol, noretysteronu octan** lub którykolwiek z pozostałych składników leku Novofem (wymienionych w punkcie 6. „Zawartość opakowania i inne informacje”);
- występuje **rzadka**, dziedziczna **choroba krwi - porfiria**.

Jeżeli którykolwiek z wyżej wymienionych stanów pojawi się po raz pierwszy podczas stosowania leku Novofem, należy przerwać jego stosowanie i skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości któregośkolwiek z wymienionych poniżej zaburzeń, gdyż mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie stosowania leku Novofem. W takim przypadku lekarz może stwierdzić, że pacjentka wymaga częstego monitorowania:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy);
- rozrost błony śluzowej macicy poza jamą macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) w wywiadzie;
- czynniki zwiększające ryzyko zakrzepów krwi (patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”);

- czynniki zwiększające ryzyko nowotworów estrogenozależnych (takie jak rak piersi u matki, siostry lub babki);
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi;
- choroba wątroby, np. gruczolak wątroby (łagodny nowotwór);
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;
- migrena lub nasilone bóle głowy;
- choroba układu immunologicznego mająca wpływ na wiele narządów (toczeń rumieniowaty układowy);
- padaczka;
- astma oskrzelowa;
- choroba ucha prowadząca do stopniowej utraty słuchu (otoskleroza);
- duże stężenie tłuszczów (triglicerydów) we krwi;
- zatrzymywanie płynów spowodowane zaburzoną czynnością serca lub nerek;
- stan, w którym tarczyca nie wytwarza wystarczającej ilości hormonów tarczycy (niedoczynność tarczycy) i pacjentka stosuje terapię zastępczą hormonami tarczycy;
- dziedzicznie uwarunkowany stan powodujący nawracające epizody obrzęku (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy) lub występowanie w przeszłości nagłych obrzęków rąk, twarzy, stóp, ust, oczu, języka, gardła (nieδροżność dróg oddechowych) lub przewodu pokarmowego;
- nietolerancja laktozy.

W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ zaleca się **natychmiastowe przerwanie stosowania leku Novofem oraz kontakt z lekarzem**:

- jeśli wystąpi którykolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie „Kiedy nie stosować leku Novofem”;
- jeśli skóra lub białkówki oczu zżółkną (żółtaczka) co może być objawem zaburzeń czynności wątroby;
- jeśli wystąpi znaczące zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (objawami mogą być: ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy);
- jeśli po raz pierwszy pojawi się ból głowy typu migrenowego;
- jeśli zostanie stwierdzona ciąża;
- jeśli wystąpią objawy zakrzepu krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie kończyn dolnych,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu.
 W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt „Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)”.

Uwaga: Novofem nie jest lekiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od momentu wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem.

HTZ i rak

Nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ zwiększa ryzyko nadmiernego rozrostu błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i raka błony śluzowej macicy (rak endometrium).

Progestagen w leku Novofem pomaga zredukować to dodatkowe ryzyko.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 65 lat z zachowaną macicą i nie stosujących HTZ średnio u 5 na 1000 zostanie zdiagnozowany rak endometrium.

U kobiet w wieku od 50 do 65 lat z zachowaną macicą i stosujących wyłącznie estrogeny w HTZ, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki przyjmowanych estrogenów, liczba przypadków wyniesie od 10 do 60 na 1000 (tzn. od 5 do 55 dodatkowych przypadków).

Niespodziewane krwawienia

W trakcie przyjmowania leku Novofem pojawi się comiesięczne krwawienie (tzw. krwawienie z odstawienia). Natomiast, jeżeli pojawi się niespodziewane krwawienie lub plamienie pomiędzy comiesięcznym krwawieniem, które:

- utrzymuje się w czasie dłuższym niż przez pierwsze 6 miesięcy,
 - pojawi się po stosowaniu leku Novofem przez dłużej niż 6 miesięcy,
 - utrzymuje się pomimo zaprzestania stosowania HTZ,
- należy skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to możliwe.

Rak piersi

Dane potwierdzają, że przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania HTZ. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 13 do 17 na 1000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 21 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do 8 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 27 na 1000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia którejkolwiek ze zmian:

- zapadanie się skóry,
- zmiany brodawki sutkowej,
- obecność guzków, które są widoczne lub wyczuwalne.

Dodatkowo, zaleca się wykonywanie przesiewowych badań mammograficznych zgodnie z zaleceniami lekarza. Przed badaniem należy poinformować pielęgniarkę lub osobę z personelu medycznego, która przeprowadza badanie rentgenowskie, o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej z uwagi na fakt, że lek ten może zwiększać gęstość piersi, co z kolei może wpłynąć na wynik badania mammograficznego. Nie wszystkie guzki mogą zostać wykryte podczas badania mammograficznego w miejscach zwiększonej gęstości piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny lub skojarzenie estrogenów i progestagenów wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet.

U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 kobiet na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Ryzyko wystąpienia **zakrzepów krwi w żyłach** jest od 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania.

Zakrzepy krwi mogą stanowić zagrożenie i jeśli przeniosą się do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności, a nawet śmierć.

Ryzyko zakrzepów krwi w żyłach jest większe, jeżeli pacjentka jest w starszym wieku oraz w przypadku wystąpienia poniższych czynników. Należy poinformować lekarza, jeśli:

- pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnych zabiegów chirurgicznych, urazu lub choroby (patrz również punkt 3. „Jeśli planowana jest operacja”);
- występuje otyłość (wskaźnik masy ciała – WMC >30 kg/m² p.c.);
- występowały w przeszłości zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które wymagały przyjmowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi (leki przeciwkrzepliwe);
- u pacjentki lub kogokolwiek z bliskiej rodziny dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi w kończynach dolnych, płucach lub innych narządach;
- występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- u pacjentki zdiagnozowano raka.

Jeśli wystąpią objawy zakrzepów krwi, patrz „W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania leku Novofem oraz kontakt z lekarzem” i natychmiast skontaktuj się z lekarzem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, liczbę przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat szacuje się na 4 do 7 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie od 9 do 12 na 1000 (tzn. 5 dodatkowych przypadków).

Choroba naczyń wieńcowych i zawał serca

Nie ma dowodów, że HTZ pomaga zapobiegać zawałowi serca. U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ występuje nieznacznie większa skłonność do rozwoju choroby wieńcowej niż u kobiet niestosujących HTZ.

Udar niedokrwienny mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących. Ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem, dlatego liczba dodatkowych przypadków udaru spowodowanych stosowaniem HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, średnio liczbę przypadków wystąpienia udaru w ciągu 5 lat szacuje się na 8 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie 11 na 1000 kobiet (tzn. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Ryzyko utraty pamięci może być w pewnym stopniu większe u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Novofem a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na skuteczność działania leku Novofem. Może to doprowadzić do nieregularnych krwawień. Dotyczy to leków wymienionych poniżej:

- leki **przeciwpadaczkowe** (takie jak: fenobarbital, fenytoina i karbamazepina);
- leki **przeciwgruźlicze** (takie jak: ryfampicyna i ryfabutyna);
- leki stosowane w **zakażeniu wirusem HIV** (takie jak: newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir);
- leki stosowane w **zapaleniach wątroby typu C** (takie jak telaprewir);
- leki roślinne zawierające **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*).

Inne leki mogą zwiększyć działanie leku Novofem:

- leki zawierające **ketokonazol** (lek przeciwgrzybiczy).

Lek Novofem może mieć wpływ na równoczesne leczenie cyklosporyną.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, lekach roślinnych lub innych naturalnych produktach.

Badania laboratoryjne

W przypadku konieczności wykonania badania krwi, należy poinformować lekarza lub personel laboratorium o stosowaniu leku Novofem. Lek może wpływać na wyniki niektórych badań.

Lek Novofem z jedzeniem i pićm

Tabletki mogą być przyjmowane zarówno z jedzeniem i pićm, jak i bez.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża: lek Novofem jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Novofem i skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią: nie należy przyjmować leku Novofem w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ leku Novofem na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Novofem

Novofem zawiera laktozę jednowodną. Jeśli stwierdzono u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Novofem.

3. Jak stosować lek Novofem

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

U kobiet, które nie stosują innej hormonalnej terapii zastępczej stosowanie leku Novofem można rozpocząć w dowolnym dniu. Kobiety stosujące dotychczas inną hormonalną terapię zastępczą powinny skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia terminu rozpoczęcia leczenia.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, mniej więcej o tej samej porze.

Każde opakowanie zawiera 28 tabletek

Dni 1 – 16 **Należy przyjmować jedną czerwoną tabletkę** codziennie przez 16 dni.

Dni 17 – 28 **Należy przyjmować jedną białą tabletkę** codziennie przez 12 dni.

Tabletki należy przyjmować popijając szklanką wody.

Po zakończeniu opakowania, należy kontynuować leczenie bez robienia przerwy. Po rozpoczęciu nowego opakowania dochodzi zwykle do krwawienia przypominającego miesiączkę (okres).

Instrukcja stosowania opakowania kalendarzykowego znajduje się na końcu niniejszej ulotki, w rozdziale zatytułowanym INSTRUKCJA STOSOWANIA.

Lekarz przepisze pacjentce możliwie najmniejszą dawkę do stosowania przez możliwie najkrótszy czas zapewniającą zmniejszenie nasilenia objawów. Jeśli pacjentka uważa, że dawka leku jest za duża lub za mała powinna skonsultować się z lekarzem.

Należy poinformować lekarza, jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie wystąpi zadowalające złagodzenie objawów. Leczenie powinno trwać tylko do czasu, dopóki korzyści z nim związane przewyższają ryzyko.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Novofem

W razie zażycia większej niż zalecana dawki leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Przedawkowanie estrogenów może spowodować tkliwość piersi, nudności, wymioty i (lub) nieregularne krwawienia z dróg rodnych. Przedawkowanie progestagenów może prowadzić do obniżenia nastroju, zmęczenia, wystąpienia trądziku oraz nadmiernego owłosienia.

Pominięcie przyjęcia leku Novofem

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę o zwyczajowej porze, powinna ją zażyć w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, następnego dnia należy przyjąć lek o zwyczajowej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

Przerwanie stosowania leku Novofem

Chęć zaprzestania stosowania leku Novofem należy zgłosić lekarzowi, który będzie mógł wyjaśnić skutki przerwania leczenia i omówić inne możliwe formy terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli planowana jest operacja

Jeśli u pacjentki planuje się wykonanie operacji, powinna ona powiedzieć chirurgowi, że przyjmuje lek Novofem. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Novofem na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zminimalizować ryzyko zakrzepu krwi (patrz punkt 2. Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Novofem należy skonsultować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U kobiet stosujących HTZ występuje zwiększone ryzyko rozwoju następujących chorób, w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ:

- rak piersi;
- nadmierny rozrost lub rak błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium lub rak);
- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płucach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba wieńcowa;
- udar mózgu;
- prawdopodobnie utrata funkcji poznawczych (percepcji, uwagi, pamięci), jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Novofem”.

Nadwrażliwość i (lub) uczulenie (niezbyt częste działanie niepożądane – dotyczy od 1 do 10 kobiet na 1000).

Chociaż jest to niezbyt częste zdarzenie, nadwrażliwość i (lub) uczulenie może się pojawić. Objawami nadwrażliwości i (lub) uczulenie może być jeden lub więcej z następujących symptomów: pokrzywka, świąd, obrzęk, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi (błada i chłodna skóra, szybkie uderzenia serca), zawroty głowy, pocenie się, które mogą być objawami reakcji anafilaktycznej i (lub) wstrząsu anafilaktycznego.

Jeżeli którykolwiek z wymienionych wyżej objawów pojawi się, **należy przestać przyjmować lek Novofem i natychmiast wezwać pomoc lekarską.**

Bardzo częste działania niepożądane (dotyczy więcej niż 1 na 10 kobiet)

- ból głowy;
- tkliwość piersi.

Częste działania niepożądane (dotyczy nie więcej niż 1 na 10 kobiet)

- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nasilenie nadciśnienia tętniczego;
- grzybica pochwy;
- zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bezsenność, depresja;
- niestrawność, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów;
- nudności;
- wysypka, świąd;
- krwawienie z dróg rodnych (patrz punkt 2. podpunkt „Niespodziewane krwawienia”);
- powiększenie włókniaków macicy (łagodne nowotwory macicy);
- obrzęki (obrzęk rąk, kostek u nóg i stóp);
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (dotyczy nie więcej niż 1 na 100 kobiet)

- migrena;
- zmiany libido (zmiany popędu płciowego);
- zatorowość obwodowa i zakrzepica (zakrzep krwi);
- wymioty;
- choroba pęcherzyka żółciowego lub kamica żółciowa;
- utrata włosów (łysienie);
- skurcze mięśni.

Rzadkie działania niepożądane (dotyczy nie więcej niż 1 na 1000 kobiet)

- reakcje uczuleniowe;
- nerwowość;
- zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego);
- biegunka;
- wzdęcia;
- trądzik;
- włókniaki macicy (łagodne nowotwory macicy).

Niezdana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- hiperplazja endometrium (nadmierny rozrost błony śluzowej macicy);
- nadmierne owłosienie ciała i twarzy;
- niepokój;
- zaburzenia widzenia;
- łojotok;
- świąd pochwy.

Inne działania niepożądane złożonej HTZ

Poniższe działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania innych leków w HTZ:

- różne zaburzenia skóry:
 - przebarwienia skórne zwłaszcza w obrębie twarzy lub szyi, zwane „plamami ciążowymi” (ostuda),
 - czerwonawe, tkliwe guzy (rumień guzowaty),
 - wysypka, w tym rumieniowo-obrzękowe zmiany w kształcie pierścieni (rumień wielopostaciowy),
 - czerwone lub fioletowe przebarwienia skóry i (lub) błon śluzowych (plamica naczyńniowa);
- suchość oczu;
- zmiana składu filmu łzowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Novofem

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Novofem

- Substancjami czynnymi są: estradiol i noretysteronu octan.
Czerwone tabletki powlekane zawierają 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).
Białe tabletki powlekane zawierają 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 1 mg noretysteronu octanu.
- Inne składniki leku to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, talk i magnezu stearynian.
W skład czerwonej otoczki tabletki wchodzi: hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy i żelaza tlenek czerwony (E172).
W skład białej otoczki tabletki wchodzi: hypromeloza, glicerolu trioctan i talk.

Jak wygląda lek Novofem i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są okrągłe o średnicy 6 mm. Czerwone tabletki mają wytłoczony napis NOVO 282. Białe tabletki mają wytłoczony napis NOVO 283.

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera 16 czerwonych tabletek i 12 białych tabletek.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:
28 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Kraje członkowskie Europejskiego Obszaru Gospodarczego: Novofem – oprócz:

Francji: Novofemme

Hiszpanii: Duofemme

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl>.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Jak obsługiwać opakowanie kalendarzykowe

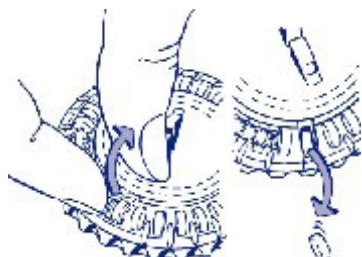
1. Ustawienie wskaźnika dnia

Przekręcić wewnętrzną tarczę tak, aby ustawić dzień tygodnia naprzeciw małej plastikowej klapki.



2. Jak wyjąć pierwszą tabletkę

Wyłamać plastikową klapkę i wyjąć pierwszą tabletkę.



3. Następne tabletki

Następnego dnia należy przekręcić przezroczystą tarczę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara o 1 miejsce jak wskazuje strzałka. Wyjąć następną tabletkę. Należy pamiętać by przyjmować tylko 1 tabletkę raz na dobę.

Zewnętrzna, przezroczysta część może być obrócona jedynie po opróżnieniu opakowania z tabletki znajdującej się w zagłębieniu.

