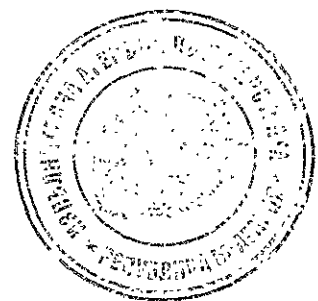


Novofem[®]
Новофем

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. Търговско име на лекарствения продукт

Novofem® (Новофем) филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Една червена филмирана таблетка съдържа:
Estradiol 1 mg (като estradiol hemihydrate)

Една бяла филмирана таблетка съдържа:
Estradiol 1 mg (като estradiol hemihydrate) и Norethisterone acetate 1 mg

За съдържанието на помощните вещества вижте раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

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

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

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

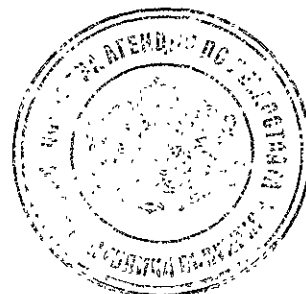
Хормонална заместителна терапия (ХЗТ) при симптоми на естрогенен дефицит за жени в менопауза с интактна матка.

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

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

4.2 Дозировка и начин на употреба

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11816/07-11.05	
684/25.10.05	<i>M...</i>



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

Приема се по една таблетка дневно в следната последователност: естрогенна терапия (червени филмирани таблетки) за 16 дни, последвани от 12 дни естроген/прогестагенова терапия (бели филмирани таблетки). След приема на последната бяла таблетка, лечението продължава на следващия ден с първата червена таблетка от нова опаковка. В началото на новия лечебен цикъл обикновено се появява менструално-подобно кървотечение.

Жени, които не приемат ХЗТ или такива, които преминават от непрекъсната комбинирана ХЗТ на Новофем, могат да започнат лечението във всеки удобен ден. При жени, които преминават от секвенциална ХЗТ, лечението трябва да започне в деня след приключване на предшестващия режим.

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

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

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

4.3 Противопоказания

- Доказан, прекаран или суспектен рак на гърдата
- Доказани или суспектни естроген-зависими злокачествени тумори (напр. рак на ендометриума)
- Недиагностицирано генитално кървотечение
- Нелекувана ендометриална хиперплазия
- Прекаран идиопатичен или настоящ венозен тромбемболизъм (тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм)
- Активна или прекарана наскоро тромбоемболична болест (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда)
- Остро чернодробно заболяване или прекарано чернодробно заболяване, при което функционалните чер



- подробни проби не са се нормализирали
- Анамнестични данни за свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- Порфирия

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

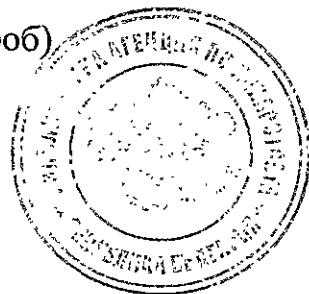
Медицински преглед/ проследяване

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

Състояния, при които е необходимо проследяване:

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

- Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
- Анамнестични данни или рискови фактори за тромбоемболични инциденти (виж по-долу)
- Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост по първа линия за карцином на гърдата
- Хипертония
- Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)



- Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
- Холелитиаза
- Мигрена или (силно) главоболие
- Системен лупус еритематодес
- Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (виж по-долу)
- Епилепсия
- Астма
- Отосклероза

Причини за незабавно спиране на терапията:

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

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

Хиперплазия на ендометриума

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

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

Рак на гърдата

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

За всички ХЗТ, допълнителният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се увеличава с продължителността на приема на ХЗТ, но



се връща до изходните нива за няколко (за най-много 5) години след спиране на лечението.

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

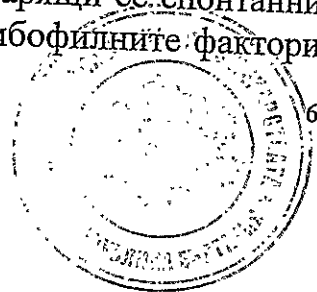
В проучването WHI, непрекъснатата комбинирана терапия, с конюгирани конски естрогени и медроксипрогестерон ацетат (CEE + MPA), се свързва с карциноми на гърдата, които са малко по-големи по размери и по-често имат метастази в регионалните лимфни възли в сравнение с плацебо.

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

Венозен тромбемболизъм

ХЗТ е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), т.е. на тромбоза на дълбоки вени или белодробен емболизъм. Едно рандомизирано контролирано проучване и епидемиологични изследвания откриват 2-3 пъти по-висок риск за жени, които приемат ХЗТ, в сравнение с такива, които не употребяват. За неполучаващите ХЗТ е установено, че броят на случаите с ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е около 3 на 1000 за жените на възраст 50 - 59 години и 8 на 1000 за жените между 60 и 69 години. Изчислено е, че при здрави жени, които 5 години са били на ХЗТ, допълнителните случаи с ВТЕ за 5 години ще бъдат между 2 и 6 (най-близка оценка = 4) на 1000 за жените на възраст 50 - 59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка = 9) на 1000 за жените на възраст 60 - 69 години. Вероятността за появата на това усложнение е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно. Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват лична или фамилна анамнеза, висока степен на затлъстяване (индекс на телесната маса (ИТМ) > 30 kg/m²) и системен лупус еритематодес (СЛЕ). Няма постигнат консенсус дали варикозните вени допринасят за ВТЕ.

Пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния са с повишен риск от развитие на ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за увеличаване на този риск. За да се изключи предиспозиция към тромбофилия, трябва да бъдат снети лична и пълна фамилна анамнеза за тромбемболизъм или повтарящи се спонтанни аборти. Докато не се извърши пълно изследване на тромбофилните фактори



или не се започне антикоагулантна терапия, приложението на ХЗТ при такива пациенти трябва да се смята за противопоказано. Жените които вече са на антикоагулантна терапия изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

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

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

Ишемична болест на сърцето (ИБС)

Няма доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинарана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат (МРА) върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS (Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study)) са показали възможен повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост през първата година от употребата и липса на полза като цяло.

За други продукти за ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт

Едно голямо рандомизирано проучване (WHI) установява като вторичен резултат, повишен риск от ишемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с конюгирани естрогени и МРА. За жени, неизползващи ХЗТ е изчислено, че броят на инсултите за 5 годишен период ще бъде около 3 на 1000 жени на възраст 50 – 59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60 - 69 години. Изчислено е, че при жени приемащи 5 години конюгирани естрогени и МРА, броят на допълнителните случаи ще



бъде между 0 и 3 (най-близка оценка = 1) на 1000 за възраст 50 - 59 години и между 1 и 9 (най-близка оценка = 4) на 1000 за възраст 60 - 69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Овариален карцином

В някои епидемиологични проучвания продължителната (поне 5 - 10 години) ХЗТ с лекарствени продукти, съдържащи само естроген при хистеректомирани жени се свързва с увеличен риск от развитие на овариален карцином. Не е сигурно дали продължителният прием на комбинирана ХЗТ носи различен риск от този на продуктите, съдържащи само естрогени.

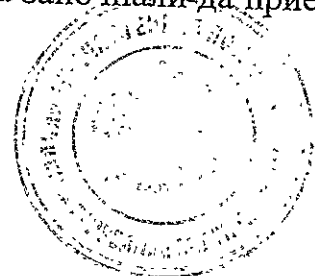
Други състояния

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

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

Естрогените увеличават тироксинсвързващия глобулин (ТСГ), което води до повишаване на циркулиращите общи тироидни хормони, измерено чрез протеин-свързания йод (ПСЙ), нивата на Т₄ (чрез колонна- или чрез радиоимунологична методика) или Т₃ нивата (чрез радиоимунологичен метод). Поглъщането на Т₃ от смола е намалено в резултат на увеличаване на тироксинсвързващ глобулин (ТСГ). Нивата на свободните Т₄ и Т₃ не се променят. В серума могат да се повишат и други свързващи протеини, например кортикоидсвързващ глобулин (КСГ), глобулин свързващ половите хормони (ГСПХ), което съответно води до увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат увеличени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от вероятна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат



непрекъснато комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали това се отнася за по-млади жени в постменопауза или за други продукти за ХЗТ.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Обмяната на естрогените и прогестагените може да се ускори при съвместно приложение с вещества, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, особено цитохром Р450 ензими като антиконвулсанти (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни агенти (например рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Обратно, ритонавир и нелфинавир, въпреки че са известни като силни инхибитори, се проявяват като индуктори, когато се прилагат съвместно със стероидни хормони. Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените.

Клинично, увеличеният метаболизъм на естрогените и прогестагените може да доведе до намален ефект и промяна в профила на маточното кръвотечение.

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

Естрогените могат да усилят действието и нежеланите лекарствени реакции на имипрамина.

При едновременно приложение с циклоспорин може да има повишени плазмени нива на циклоспорина, креатинина и трансминазите, поради намалената чернодробна екскреция на циклоспорина.

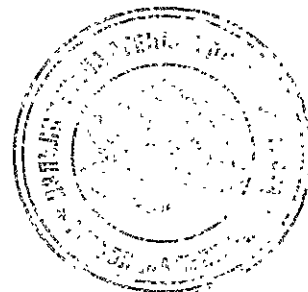
Нуждите от лечение с перорални антидиабетни лекарствени продукти или инсулин могат да бъдат променени, във връзка с ефектите на естрогена върху глюкозния толеранс (намален) и отговора към инсулин, напр. нуждите от инсулин или перорални антидиабетни лекарствени продукти могат да се повишат като последствие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

4.6 Бременност и кърмене

Новофем е противопоказан при бременност.

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

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



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

Кърмене

Новофем е противопоказан по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

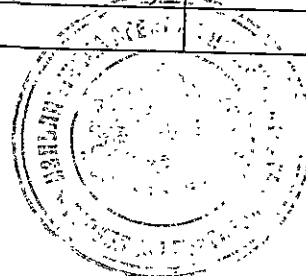
Не са известни такива ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Система/ клас	орган/ клас	Много чести >1/10	Чести >1/100; <1/10	Нечести >1/1000; <1/100	Редки >1/10000; <1/1000
Инфекции и инфестации			Вагинална кандидоза		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени (вкл. жести и полипи)					
Нарушения на имунната система					Алергични реакции
Психиатрични нарушения					Нервност
Нарушения на нервната система	Главоболие		Замайване	Мигрена	Вертиго
			Безсъние	Нарушено либидо NOS (неопределено по друг начин)	
			Депресия		



Съдови нарушения		Повишено кръвно налягане; Влошаване на хипертонията	Периферен емболизъм и тромбоза	
Гастроинтестинални нарушения		Диспепсия	Повръщане	Диария
		Абдоминална болка		Подуване
		Флатуленция		
		Гадене		
Жлъчно-чернодробни нарушения			Заболяване на жлъчния мехур	
			Жлъчни камъни	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция	Акне
		Сърбеж		
Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения			Мускулни крампи	
Нарушения на репродуктивните органи и млечните жлези	Напрежение в гърдите	Вагинална хеморагия		Фиброми на матката
		Влошаване на фибромите на матката		
Общи нарушения и такива според мястото на приложение		Оток		
Изследвания		Увеличаване на теглото		

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

За самостоятелна естрогенова ХЗТ преценките на относителния риск (RR)



при преанализирането на оригиналните данни от 51 епидемиологични проучвания (при които > 80% са употребявали самостоятелна естрогенна ХЗТ) и от епидемиологичното проучване Million Women Study (MWS) са подобни - 1.35 (95% CI: 1.21 - 1.49) и 1.30 (95% CI: 1.21 - 1.40) съответно.

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

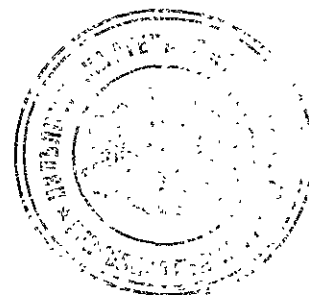
MWS докладва, че в сравнение с никога неупотребявалите, употребата на различни видове естроген-прогестин комбинирана ХЗТ се свързва с по-висок риск от карцином на гърдата (RR = 2.00, 95% CI: 1.88 - 2.12) в сравнение със самостоятелната употреба на естрогени (RR = 1.30; 95% CI: 1.21 - 1.40) или употребата на tibolone (RRRR=1.45; 95% CI: 1.25-1.68).

Проучването WHI докладва оценка на риска от 1.24 (95% CI: 1.01 - 1.54) след 5.6 години употреба на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (CEE+MPA) при всички приемачи комбинацията в сравнение с плацебо.

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

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

- За жени неупотребяващи ХЗТ, приблизително 32 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на гърдата, диагностициран във възрастта между 50 и 64 години.
- За 1000 жени, употребявали наскоро или понастоящем ХЗТ, числото на допълнителните случаи по-време на съответния период ще бъде
 - За тези на самостоятелна естроген заместваща терапия:
 - Между 0 и 3 (най-близка оценка = 1.5) за 5 годишна употреба
 - Между 3 и 7 (най-близка оценка = 5) за 10 годишна употреба.
 - За тези на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ:
 - Между 5 и 7 (най-близка оценка = 6) за 5 годишна употреба
 - Между 18 и 20 (най-близка оценка = 19) за 10 годишна употреба.



WHI проучване изчислява, че след 5.6 годишно проследяване на жени на възраст между 50 и 79 години, допълнителни 8 случая на инвазивен рак на гърдата ще се дължат на естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (СЕЕ + МРА) на 10000 човеко-години).

Според изчисления на данни от проучването се оценява, че:

- За 1000 жени в плацебо групата,
 - около 16 случая на инвазивен рак на гърдата ще се диагностицират за 5 години.
- За 1000 жени, които използват естроген-прогестин комбинирана ХЗТ (СЕЕ + МРА), броят на допълнителните случаи ще бъде
 - Между 0 и 9 (най-близка оценка = 4) за 5 годишна употреба.

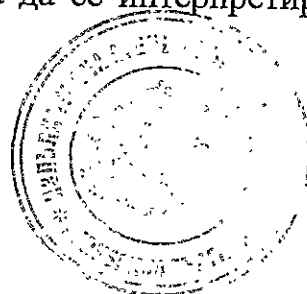
Броят на допълнителните случаи на рак на гърдата при жени, които приемат ХЗТ е много подобен на този на жените, които започват ХЗТ независимо от възрастта на започване на употребата (между 45-65 години) (виж раздел 4.4).

Ендометриален рак

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином нараства с увеличаване на продължителността на използване на самостоятелна естрогенова терапия. Според данните от епидемиологичните проучвания, най-близката оценка на риска от карцином на ендометриума са, че за жени неупотребяващи ХЗТ, 5 на всеки 1000 се очаква да имат карцином на ендометриума, диагностициран във възрастта между 50 и 65 години. В зависимост от продължителността на лечението и дозата естроген, докладваното увеличение на риска от рак на ендометриума при приемащите само естроген варира от 2 до 12 пъти повече в сравнение с неупотребяващите. Добавянето на прогестаген към самостоятелната терапия с естроген значително намалява този увеличен риск.

Пост-маркетингов опит:

В допълнение към споменатите вече нежелани лекарствени реакции, посочените по-долу са спонтанно докладвани и като цяло се счита, че са възможно свързани с лечението с Новофем. Честотата на докладване на тези спонтанни нежелани реакции е много ниска (<1/10000 пациенто - години). Постмаркетинговият опит се характеризира с недостатъчно докладване, особено по отношение на тривиалните и добре познати нежелани лекарствени реакции. Представените честоти трябва да се интерпретират в следната светлина:



Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези: ендометриална хиперплазия (за допълнителна информация виж раздел 4.4).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хирзутизъм.

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

- Бенигнни и малигнни естроген-зависими неоплазми, напр. карцином на ендометриума.
- Венозен тромбоемболизъм, например на дълбока вена на крак или таза и белодробен емболизъм, е по-честа при употребяващите хормонална заместителна терапия, отколкото при неупотребяващите. За повече информация, вижте раздел 4.3 – “Противопоказания” и раздел 4.4 – “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”.
- Миокарден инфаркт и инсулт
- Заболявания на кожата и подкожието: хлоазма, еритема мултиформе, еритема нодозум, хеморагичен обрив, съдова пурпура
- Вероятна деменция (виж раздел 4.4)
- Заболяване на жлъчния мехур

4.9 Предозиране

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

5. Фармакологични данни

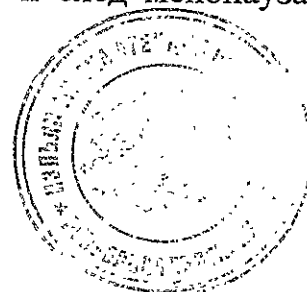
5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: G03F B05

Естроген и прогестаген, комбинация за последователно, продължително прилагане.

Естрадиол: Активното вещество, синтетичен 17 β -естрадиол, е химично и биологично идентично с ендогенния човешки естрадиол. Той замества загубената способност за естрогенна продукция при жени в менопауза и облекчава менопаузалните симптоми.

Естрогените предотвратяват загубата на костна тъкан след менопауза или овариектомия.



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

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

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

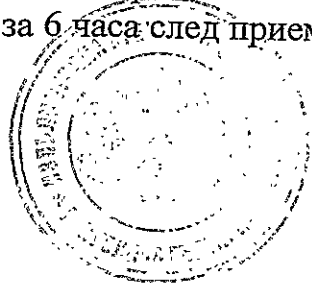
Естрогеновият дефицит през менопаузата е свързан със засилена обмяна в костите и редуциране на костната маса. Ефектът на естрогените върху костната минерална плътност е дозозависим. Протекцията е ефективна докато продължава лечението. Прекратяването на ХЗТ води до загуба на костната маса в степен подобна на тази на нелекуваните жени.

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

Рандомизирани, двойно слепи, плацебоконтролирани проучвания показват, че 1 mg естрадиол предотвратява постменопаузалната загуба на костни минерални вещества и увеличава костната минерална плътност. Отговорът от страна на гръбначния стълб, шийката на фемора и трохантера е съответно 2.8%, 1.6% и 2.5% след дву-годишен самостоятелен прием на 1 mg небалансиран 17 β -естрадиол.

5.2 Фармакокинетични свойства

17 β -естрадиолът се абсорбира бързо в гастроинтестиналния тракт след орално приложение на микронизираната форма. Той претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване (*first-pass metabolism*) през черния дроб и червата с максимална плазмена концентрация от приблизително 27 pg/ml (диапазон от 13 до 40 pg/ml), която се достига за 6 часа след прием на 1



mg. Площта под кривата ($AUC_{(0-tz)} = 629 \text{ h} \times \text{pg/ml}$). Времето на полуживот на 17β -естрадиола е около 25 часа. Той циркулира свързан с глобулин, свързващ половите хормони (37%) и с албумин (61%), и само 1-2% от него се намира в свободно състояние. Метаболизмът на 17β -естрадиола се извършва главно в черния дроб и червата, но също и в таргентните органи и включва формиране на по-малко активни или неактивни метаболити като естрон, катехолестрогени и някои естрогенни сулфати и глюкурониди. Естрогените частично се екскретират през жлъчката, хидролизират се и се реабсорбират (ентерохепатална циркулация) и се излъчват главно чрез урината в биологично неактивна форма.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. Фармацевтични данни

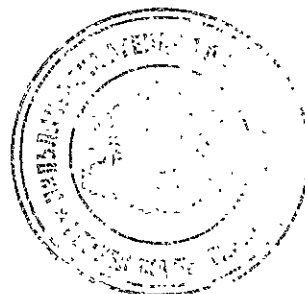
6.1 Списък на помощните вещества

Белите и червените таблетки съдържат:

Lactose monohydrate

Maize starch

Gelatin



Talc
Magnesium stearate

Филмово покритие
Бели филмирани таблетки:
Hypromellose, triacetin и talc.

Червени филмирани таблетки:
Hypromellose, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), propylene glycol и talc.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25⁰С. Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява във външната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

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

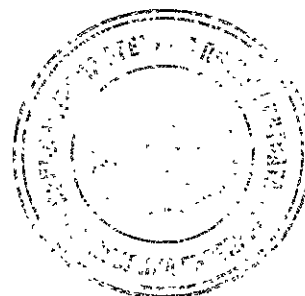
Календарната дискова опаковка съдържа 28 таблетки и се състои от следните 3 части:

- основа от цветен непрозрачен полипропилен
- кръгло капаче от прозрачен полистирен
- централна диаграма за набиране от цветен непрозрачен полистирен.

Не всички видове опаковки се предлагат на пазара.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.



7. Притежател на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark.

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20030207

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

20.03.2003 г.

10. Дата на актуализация на текста

09 март 2004 г.

