

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

VELBIENNE 2 mg/1mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje: 1,0 mg estradiol-valerátu (čo zodpovedá 0,764 mg estradiolu) a 2,0 mg dienogestu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 58,22 mg mohohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tablety sú svetloružové, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom cca 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná terapia (HST) na liečbu príznakov nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien minimálne 1 rok po poslednej menštruácii.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Ako užívať VELBIENNE 2 mg/1 mg**

Ženy, ktoré nepodstupujú hormonálnu substitučnú terapiu (HST), alebo ženy, ktoré prechádzajú z iného nepretržite podávaného kombinovaného HST lieku, môžu začať s liečbou kedykoľvek.

Ženy prechádzajúce z nepretržitého sekvenčného režimu hormonálnej substitučnej terapie majú začať liečbu v deň nasledujúci po dokončení predchádzajúceho režimu.

Ženy prechádzajúce z cyklického režimu hormonálnej substitučnej terapie majú začať liečbu v deň po období liečby bez užívania tabliet.

Užíva sa jedna obalená tableta denne. Každé blistrové balenie obsahuje tablety na 28 dňovú liečbu.

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa tekutinou. Liečba je nepretržitá, čo znamená, že ďalšie balenie sa začína užívať ihneď, bez prerušenia. Najvhodnejšie je užívať tablety každý deň v rovnakom čase. V

prípade, že sa zabudne užiť tableta, treba ju užiť čo najskôr. Ak uplynulo viac ako 24 hodín, nemusí sa užiť žiadna tableta navyše. Ak sa zabudne užiť viac tabliet, môže sa vyskytnúť krvácanie.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov treba užívať najnižšiu účinnú dávku počas čo najkratšieho obdobia (pozri aj časť 4.4).

### **Ďalšie informácie pre špeciálne populácie pacientov**

#### *Pediatrická populácia*

VELBIENNE nie je indikovaná na použitie u detí a dospievajúcich.

#### *Starší pacienti*

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by viedli k úprave dávkovania u starších pacientiek. pre ženy vo veku 65 rokov alebo starších pozri časť 4.4.

#### *Porucha funkcie pečene*

VELBIENNE nebola špecificky skúmaná u pacientiek s poruchou funkcie pečene. VELBIENNE je kontraindikovaná u žien so závažnými ochoreniami pečene (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

VELBIENNE nebola špecificky skúmaná u pacientiek s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania u tejto populácie pacientiek.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Diagnostikovaná prekonaná rakovina prsníka alebo podozrenie na rakovinu prsníka.
- Diagnostikované estrogén-dependentné zhubné nádory alebo podozrenie na ne (napr. endometriálny karcinóm).
- Neobjasnené genitálne krvácanie.
- Neliečená endometriálna hyperplázia.
- Prekonaný alebo v súčasnosti existujúci venóznym tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Známe trombofilné poruchy (napr. deficit proteínu C, proteínu S a antitrombínu, pozri časť 4.4)
- Aktívne alebo nedávno prekonané arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akútne ochorenie pečene alebo v minulosti prekonané ochorenie pečene, pokiaľ sa pečeňové testy nevrátili na normálne hodnoty
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porfýria

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Na liečbu postmenopauzálnych príznakov sa má HST začať iba pri výskyte príznakov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch treba aspoň raz ročne starostlivo zhodnotiť riziká a prínosy a HST má pokračovať iba dovtedy, kým prínosy prevažujú nad rizikami.

Dôkazy, týkajúce sa rizík, spojených s používaním HST v liečbe predčasnej menopauzy, sú obmedzené. Z dôvodu nízkej úrovne absolútneho rizika u mladších žien, však môže byť pre tieto ženy vyváženosť prínosov a rizík priaznivejšia než u starších žien.

#### Lekárske vyšetrenie a následné kontroly

Pred začatím alebo obnovením HST sa má zistiť úplná osobná a rodinná zdravotná anamnéza. Lekárska prehliadka (vrátane panvy a prsníkov) sa má vykonávať na jej základe a podľa kontraindikácií a upozornení týkajúcich sa používania lieku. Počas liečby sa odporúča vykonávať periodické kontroly s frekvenciou a rozsahom individuálne prispôsobeným pre každú ženu. Ženy majú byť informované, aké zmeny v prsníkoch treba nahlásiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Rakovina prsníkov“). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích techník, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade s aktuálnymi akceptovanými skriningovými postupmi upravenými podľa klinických potrieb jednotlivých pacientok.

#### Stavy, ktoré si vyžadujú sledovanie

V prípade výskytu niektorých z nasledovných stavov v súčasnosti alebo v minulosti, alebo ak došlo k ich zhoršeniu počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientku treba dôsledne sledovať. Treba zohľadniť, že tieto stavy sa môžu počas liečby liekom VELBIENNE vyskytnúť znova alebo zhoršiť, a to najmä v nasledovných prípadoch:

- leiomyóm (maternicové fibroidy) alebo endometrióza
- rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)
- rizikové faktory estrogén-dependentných nádorov, napr. dedičná predispozícia 1. stupňa karcinómu prsníka
- hypertenzia
- ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho
- cholelitiáza
- migréna alebo (závažné) bolesti hlavy
- systemový lupus erythematosus
- endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie)
- epilepsia
- astma
- otoskleróza

#### Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

Liečbu treba ukončiť v prípade zistenia kontraindikácie a v nasledovných situáciách:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene
- významné zvýšenie krvného tlaku
- nové prepuknutie bolesti hlavy migrenózneho typu
- gravidita

#### Endometriálna hyperplázia a karcinóm

Riziko vzniku endometriálnej hyperplázie a endometriálneho karcinómu sa u žien s intaktnou maternicou zvyšuje pri dlhodobom podávaní samotných estrogénov. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria u užívateľiek samotného estrogénu je v porovnaní s neužívateľkami 2- až 12-krát vyššie, v závislosti od dĺžky liečby a dávky estrogénu (pozri časť 4.8). Riziko môže zostať zvýšené prinajmenšom 10 rokov po ukončení liečby.

Pridávanie gestagénu cyklicky počas aspoň 12 dní v rámci 28-dňového cyklu alebo kontinuálna liečba kombináciou estrogén – gestagén u žien, ktorým nebola vykonaná hysterektómia, zamedzuje zvýšeniu rizika, spojeného s HST so samotným estrogénom.

Počas prvých mesiacov liečby môže dochádzať k medzimenštruačnému krvácaniu a „špineniu“. Ak sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a „špinenie“ po určitom čase počas liečby, alebo v prípade ich

pretrvávania po ukončení liečby, treba pátrať po príčine, napríklad pomocou endometriálnej biopsie, aby sa vylúčila možnosť zhubného endometriálneho nádoru.

#### Rakovina prsníkov

Celkové údaje ukazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

#### Kombinovaná liečba estrogénom-gestagénom

Randomizované, placebom kontrolované skúšanie (Women's Health Initiative (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén-gestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch (pozri časť 4.8).

#### Liečba samotným estrogénom

Klinické skúšanie WHI nepotvrdilo zvýšené riziko karcinómu prsníkov u žien, ktorým bola vykonaná hysterektómia, a ktoré používali HST len so samotným estrogénom. Observačné štúdie vo väčšine prípadov hlásili malé zvýšenie rizika diagnostikovaného karcinómu prsníkov, ktoré bolo nižšie ako to, ktoré sa zistilo u používateľiek s kombináciami estrogén-gestagén (pozri časť 4.8).

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávať 10 rokov alebo viac.

Hormonálna substitučná terapia, najmä estrogén-gestagénová kombinovaná liečba, zvyšuje denzitu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

#### Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HST obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že dlhodobé užívanie kombinovaných liekov HST môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

#### Venózne tromboembolizmus

Hormonálna substitučná terapia sa spája s 1,3 až 3-násobným rizikom rozvoja venózneho tromboembolizmu (VTE), t. j. hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto prípadov je pravdepodobnejší v prvom roku hormonálnej substitučnej liečby než neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a hormonálna substitučná terapia môže toto riziko zvyšovať. HST je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahŕňajú použitie estrogénov, vyšší vek, veľký operačný výkon alebo predĺženú imobilizáciu, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje zhoda ohľadom možného vplyvu kŕčových žíl pri VTE. Rovnako ako u ostatných pacientov v pooperačnej starostlivosti sa musia zvažovať preventívne opatrenia na zamedzenie VTE po operačnom výkone. V prípade predĺženej imobilizácie po elektívnom operačnom výkone sa odporúča 4 - 6 týždňov pred výkonom dočasné prerušenie HST. Liečba sa nemá obnoviť, kým žena nebude plne schopná pohybu.

Ženám bez VTE v osobnej anamnéze, ale s výskytom trombózy v anamnéze u prvostupňových príbuzných v mladom veku sa môže navrhnúť skrining po dôkladnom vysvetlení jeho obmedzení (skriningom sa môže zistiť iba časť trombofilných defektov).

Ak sa popri výskyte trombózy u členov rodiny zistí trombofilný defekt, alebo je tento defekt „závažný“ (napr. deficit antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C, alebo kombinácia defektov), HST je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už sú na antikoagulačnej liečbe, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizika použitia hormonálnej substitučnej terapie.

Ak sa po začatí liečby rozvinie VTE, užívanie liek sa musí ukončiť. Pacientky treba poučiť, že v prípade spozorovania potenciálnych tromboembolických príznakov (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť) musia ihneď kontaktovať svojho lekára.

#### Ochorenie koronárnych artérií (CAD)

Randomizované kontrolované klinické skúšania neposkytli dôkaz o ochrane proti infarktu myokardu u žien s existujúcim CAD alebo bez neho, ktoré užívali kombinovanú HST s estrogénom a gestagénom alebo HST so samotným estrogénom.

#### Liečba kombináciou estrogén-gestagén

Relatívne riziko CAD je počas používania kombinovanej HST s estrogénom a gestagénom nepatrne zvýšené. Pretože absolútne riziko samotného CAD výrazne závisí od veku, navýšený počet prípadov výskytu CAD z dôvodu užívania estrogénu s gestagénom je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi nízky, ale zvyšuje sa so stúpajúcim vekom.

#### Liečba samotným estrogénom

V randomizovaných kontrolovaných údajoch sa nezistilo zvýšené riziko CAD u žien, ktorým bola vykonaná hysterektómia, a ktoré používali liečbu so samotným estrogénom.

#### Ischemická mozgová mŕtvica

Liečba kombináciou estrogén/gestagén aj liečba samotným estrogénom sa spájajú s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej mŕtvice. Relatívne riziko sa vekom alebo časom po menopauze nemení. Keďže však riziko samotnej mozgovej mŕtvice výrazne závisí od veku, celkové riziko mozgovej mŕtvice u žien, ktoré užívajú HST, bude vekom stúpať (pozri časť 4.8).

#### Ďalšie stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín v tele, a preto pacientky s poruchami funkcie srdca alebo obličiek treba pozorne sledovať. Pacientky s terminálnou insuficienciou obličiek sa musia starostlivo sledovať, keďže sa očakáva, že sa zvýši hladina cirkulujúcich liečiv estradiol-valerátu a dienogestu.

Ženy s už existujúcou hypertriglyceridémiou musia byť počas estrogénovej substitučnej liečby alebo hormonálnej substitučnej liečby pozorne sledované, pretože pri estrogénovej liečbe žien s týmto nálezom boli zistené zriedkavé prípady významného zvýšenia koncentrácie triglyceridov v plazme, čo viedlo k pankreatitíde.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršovať príznaky dedičného a získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich celkových hormónov štítnej žľazy, ako sa zistilo na základe meraní hladín jódu viazaného na proteíny (PBI), hladín T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalytickým vyšetrením) alebo hladín T3 (rádioimunoanalyticky). Vychytávanie T3 sa znižuje, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené aj hladiny ďalších väzobných proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov resp. pohlavných steroidných hormónov. Koncentrácie

voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môže dochádzať i k zvýšeniu hladín iných plazmatických proteínov (substrát angiotenzín/renín, alfa-I-antitrypsín, ceruloplazmín).

HST nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú určité dôkazy o zvýšenom riziku novej demencie u žien, ktorým sa začala kontinuálne podávať kontinuálna kombinovaná HST alebo HST so samotným estrogénom po 65. roku veku.

#### Zvýšenie hodnôt ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekciu vírusom hepatitídy typu C (hepatitis C virus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu, sa vyskytovalo zvýšenie hladiny transaminázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien, ktoré užívali lieky s obsahom etinylestradiolu ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Ďalej, aj u pacientok užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC liečených glekaprevirom / pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom, sa pozorovalo zvýšenie hladiny transaminázy (ALT). Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je estradiol a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu, mali mieru zvýšenia ALT podobnú tým, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak z dôvodu obmedzeného počtu žien užívajúcich tieto iné estrogény je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s nasledovnými kombinovanými liečebnými režimami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu a tiež s režimom glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Pozri časť 4.5.

#### Upozornenie týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: Na identifikáciu potenciálnych interakcií je potrebné konzultovať informácie o predpísaných súbežne podávaných liekoch.

Účinky iných liekov na VELBIENNE:

Látky zvyšujúce klírens pohlavných hormónov (znížená účinnosť v dôsledku indukcie enzýmov), napr.:

Metabolizmus estrogénu a dienogestu sa môže zvýšiť súbežným použitím liečiv, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liečivá, najmä enzýmov cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. barbituráty, fenytoín, primidón, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutin, nevirapín, efavirenz) a prípadne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Klinicky môže zvýšený metabolizmus estrogénu a dienogestu viesť k zníženiu účinku a zmenám profilu krvácania z maternice.

Indukciu enzýmov možno pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa zvyčajne pozoruje v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby môže enzýmová indukcia pretrvávať približne 4 týždne.

Látky s premenlivými účinkami na klírens pohlavných hormónov:

Pri súbežnom podávaní s pohlavnými hormónmi môžu mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s inhibítormi HCV, zvýšiť

alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo dienogestu alebo oboch. V niektorých prípadoch môže byť účinok týchto zmien klinicky významný. Je potrebné preštudovať si informácie o predpísaných súbežne podávaných liekoch proti HIV/HCV a akékoľvek súvisiace odporúčania, aby sa identifikovali potenciálne interakcie.

Látky znižujúce klírens pohlavných hormónov (enzýmové inhibítory):

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (napr. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, erytromycín), diltiazem a grapefruitová šťava môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo dienogestu alebo oboch.

Účinok HSL s obsahom estrogénov na iné lieky

Ukázalo sa, že hormonálne kontraceptíva obsahujúce estrogény významne znižujú plazmatické koncentrácie lamotrigínu pri súbežnom podávaní v dôsledku indukcie glukuronidácie lamotrigínu. To môže znížiť kontrolu záchvatov. Hoci sa potenciálna interakcia medzi hormonálnou substitučnou liečbou a lamotrigínom neskúmala, očakáva sa, že existuje podobná interakcia, ktorá môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov u žien užívajúcich oba lieky súbežne.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekciu vírusom hepatitídy typu C (hepatitis C virus, HCV) s kombináciou liečiv ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu, bola zistená zvýšená hodnota transaminázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) významne častejšie u žien, užívajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho sa aj pri glekaprevire/pibrentasvire alebo sofosbuvire/velpatasvire/voxilaprevire pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC.

Ženy užívajúce lieky obsahujúce iné estrogény ako etinylestradiol, ako je estradiol a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu mali mieru zvýšenia ALT podobnú tým, ktoré nedostávali žiadne estrogény; avšak z dôvodu obmedzeného počtu žien užívajúcich tieto iné estrogény je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní s nasledovnými kombinovanými liečebnými režimami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s alebo bez ribavirínu, glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. (pozri časť 4.4).

Iné formy interakcie

Laboratórne testy

Užívanie pohlavných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov funkcie pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatické hladiny (nosičových) proteínov, napr. globulín viažuci kortikosteroidy a lipidové/lipoproteínové frakcie, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny vo všeobecnosti zostávajú v rámci normálneho laboratórneho rozsahu. Ďalšie informácie nájdete v časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Počas gravidity sa VELBIENNE nesmie používať. Ak počas používania VELBIENNE dôjde k otehotneniu, liečba sa musí ihneď ukončiť.

Pre dienogest nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozícii počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá by súvisela s gestagénovými účinkami dienogestu (pozri časť 5.3). U ľudí nie je známe možné riziko. Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií, týkajúcich sa neúmyselnej expozície plodu kombináciám estrogénov s inými gestagénmi nepreukázali teratogénny ani fetotoxický účinok.

#### Laktácia

Počas laktácie sa VELBIENNE nesmie používať.

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí sa žiadne štúdie na ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U užívateľiek VELBIENNE sa nepozorovali žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

V nižšie uvedenej tabuľke (SOCs MedDRA v 8.0) sú hlásené nežiaduce reakcie VELBIENNE zoradené podľa frekvencie výskytu. Tieto frekvencie sú založené na frekvencii nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané v 4 klinických štúdiách fázy III (n = 538 žien) a sú považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou VELBIENNE.

| <b><u>Trieda orgánového systému MedRA v 8.0</u></b>        | <b><u>Časté<br/>&gt; 1/100 až &lt; 1/10</u></b>                                                                            | <b><u>Menej časté<br/>≥1/1 000 až &lt;1/100</u></b>                                                             |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy metabolizmu a výživy                               |                                                                                                                            | zvýšenie telesnej hmotnosti                                                                                     |
| Psychické poruchy                                          |                                                                                                                            | depresia,<br>mentálna anorexia, agresia,<br>ospalosť,<br>nespavosť, nervozita,<br>anorgazmia,<br>znížené libido |
| Poruchy nervového systému                                  | bolesti hlavy                                                                                                              | migréna,<br>závrat, parestézia,<br>hyperkinéza                                                                  |
| Poruchy ciev                                               |                                                                                                                            | žilová trombóza (bolesť nôh),<br>tromboflebitída,<br>krvácanie z nosa v dôsledku hypertenzie                    |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | nauzea                                                                                                                     | bolesti brucha, hnačka,<br>vracanie,<br>zápcha, nadúvanie,<br>sucho v ústach                                    |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |                                                                                                                            | biliárna bolesť                                                                                                 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                                                                                                                            | psoriáza,<br>akné,<br>svrbenie,<br>zvýšené potenie, suchá koža                                                  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                                                                                                                            | myalgie,<br>krče nôh                                                                                            |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   | maternicové/vaginálne krvácanie vrátane špinenia (nepravidielnosti v krvácaní zvyčajne vymiznú počas pokračujúcej liečby), | porucha endometria,<br>vaginálna kandidóza,<br>dysmenorea,<br>svrbenie v oblasti genitálií                      |

|                                            |                          |                                           |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
|                                            | bolesť prs, návaly tepla |                                           |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |                          | generalizovaný edém/edém tváre/edém únava |

**Rakovina prsníka**

U žien, užívajúcich kombinovanú estrogén/gestagénovú liečbu dlhšie ako 5 rokov sa hlásilo až dvojnásobne zvýšené riziko diagnostikovaného karcinómu prsníka.

Zvýšené riziko u užívateľiek samotného estrogénu je nižšie ako riziko pozorované u užívateľiek kombinácií estrogén-gestagén.

Úroveň rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).

Uvedené sú odhady absolútneho rizika na základe výsledkov najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania (štúdia WHI) a najväčšej meta-analýzy prospektívnych epidemiologických štúdií.

**Najväčšia meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií****Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                     | Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 5 rokov (50-54 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 5 rokoch |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>           |                                                                                     |              |                                                         |
| 50                                            | 13,3                                                                                | 1,2          | 2,7                                                     |
| <b>Liečba kombináciou estrogén - gestagén</b> |                                                                                     |              |                                                         |
| 50                                            | 13,3                                                                                | 1,6          | 8,0                                                     |

\* Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Keďže základná incidencia karcinómu prsníka v jednotlivých krajinách EU sa líši, bude sa takisto proporcionálne meniť počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

**Odhadované dodatočné riziko rakoviny prsníka po 10 rokoch užívania u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vek pri začatí HSL (roky)                   | Výskyt na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSL počas obdobia 10 rokov (50-59 rokov)* | Pomer rizika | Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL po 10 rokoch |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| <b>HSL obsahujúca len estrogény</b>         |                                                                                      |              |                                                          |
| 50                                          | 26,6                                                                                 | 1,3          | 7,1                                                      |
| <b>Liečba kombináciou estrogén gestagén</b> |                                                                                      |              |                                                          |
| 50                                          | 26,6                                                                                 | 1,8          | 20,8                                                     |

\*Odvodené z východiskových mier výskytu v Anglicku v roku 2015 u žien s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

**Štúdie WHI v USA - ďalšie riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania**

| Vekový rozsah (roky)                | Výskyt na 1000 žien, v ramene s placebom po 5 rokoch | Pomer rizika a 95% IS | Ďalšie prípady na 1000 žien užívajúcich HSL nad 5 rokov (95%IS) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>CEE obsahujúca len estrogény</b> |                                                      |                       |                                                                 |
| 50-79                               | 21                                                   | 0,8 (0,7-1,0)         | -4 (-6-0) *                                                     |

| <b>Liečba kombináciou MPA estrogén + CEE a gestagén<sup>1</sup></b> |    |               |          |
|---------------------------------------------------------------------|----|---------------|----------|
| 50-79                                                               | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | +4 (0-9) |

CEE: konjugované konské estrogény. MPA: medroxiprogesterón-acetát

\* Štúdia WHI u žien bez maternice, ktorá nepreukázala zvýšenie rizika rakoviny prsníka

<sup>1</sup> Ak sa analýza obmedzila na ženy, ktoré pred štúdiou neužívali HSL, počas prvých 5 rokov liečby nebolo zjavné žiadne zvýšené riziko: po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u neužívateľiek.

### Riziko rakoviny endometria

Ženy v postmenopauze s maternicou

Riziko karcinómu endometria u žien s maternicou, ktoré neužívali HST, je asi 5 prípadov na každých 1 000 žien.

U žien s maternicou sa užívanie HST so samotným estrogénom neodporúča, pretože zvyšuje riziko karcinómu endometria (pozri časť 4.4).

V epidemiologických štúdiách v závislosti od trvania liečby samotným estrogénom a od dávky estrogénu zvýšené riziko karcinómu endometria kolíše u každých 1 000 žien vo veku medzi 50 až 65 rokmi medzi 5 a 55 dodatočnými prípadmi.

Pridanie gestagénu k terapii samotným estrogénom na aspoň 12 dní cyklu môže tomuto zvýšenému riziku zabrániť. V Million Women Study päťročné užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HST riziko endometriálneho karcinómu nezvýšilo (RR 1,0 (0,8 – 1,2)).

### Ovariálny karcinóm

Užívanie HST obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4) .

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HST, v porovnaní so ženami, ktoré HST nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HST počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad navyše. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HST, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

### Riziko venózneho trombembolizmu

HST sa spája s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vývoja venózneho trombembolizmu (VTE), t.j. hlbkej žilovej trombózy alebo pulmonálneho embolizmu. Výskyt tohto stavu je pravdepodobnejší v prvom roku užívania hormonálnej liečby (pozri časť 4.4). Ďalej sú uvedené výsledky WHI štúdií:

| <b>WHI štúdie – dodatočné riziko VTE po 5 rokoch užívania</b> |                                                     |                        |                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vekový rozsah (roky)                                          | Výskyt na 1000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch | Pomer rizika a 95 % IS | Dodatočné prípady na 1000 užívateľiek HST počas 5 rokov (95 % IS) |
| <b>Perorálne samotný estrogén *</b>                           |                                                     |                        |                                                                   |
| 50 - 59                                                       | 7                                                   | 1,2 (0,6 – 2,4)        | 1 (-3 - 10)                                                       |
| <b>Perorálne kombinácia estrogén -gestagén</b>                |                                                     |                        |                                                                   |
| 50 - 59                                                       | 4                                                   | 2,3 (1,2 – 4,3)        | 5 (1 - 13)                                                        |

\* Štúdia so ženami bez maternice

### Riziko ochorenia koronárnych artérií

Riziko ochorenia koronárnych artérií je u užívateľiek kombinovanej estrogénovej/gestagénovej HST vo veku nad 60 rokov nepatrne zvýšené (pozri časť 4.4).

### **Riziko ischemickej mozgovej mŕtvice**

Liečba so samotným estrogénom alebo kombináciou estrogén/gestagén sa spája až 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej mozgovej mŕtvice. Riziko hemoragickej mozgovej mŕtvice sa počas užívania HST nezvyšuje.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku ani dĺžky užívania, ale pretože východzie riziko je výrazne závislé od veku, celkové riziko mozgovej mŕtvice u žien, užívajúcich HST bude vekom stúpať, pozri časť 4.4.

| <b>Kombinácia WHI štúdií – dodatočné riziko ischemickej mozgovej mŕtvice* po 5 rokoch užívania</b> |                                                     |                        |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vekový rozsah (roky)                                                                               | Výskyt na 1000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch | Pomer rizika a 95 % IS | Dodatočné prípady na 1000 užívateľiek HST počas 5 rokov (95 % IS) |
| 50 - 59                                                                                            | 8                                                   | 1,3 (1,1 – 1,6)        | 3 (1 – 5)                                                         |

\* Nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou mŕtvicou

V súvislosti s estrogénovou/gestagénovou liečbou sa hlásili ďalšie nežiaduce reakcie:

- Ochorenie žlčníka
- Poruchy kože a podkožia: chloazma, multiformný erytém, nodózný erytém, cievna purpura.
- Pravdepodobná demencia po 65 roku života (pozri časť 4.4).

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény indukovať alebo zhoršiť symptómy angioedému (pozri časť 4.4).

### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Štúdie akútnej toxicity ukázali, že ani v prípade náhodného požitia mnohonásobku terapeutickú dávku nehrozí riziko akútnej toxicity. Predávkovanie môže spôsobiť nauzeu a vracanie, u niektorých žien sa môže objaviť krvácanie z vysadenia. Špecifické antidotum neexistuje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, fixná kombinácia  
ATC kód: G03FA15

Estradiol-valerát: účinná látka, syntetický 17β-estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom.

Nahrádza úbytok produkcie estrogénov u menopauzálnych žien a zmierňuje menopauzálny symptóm.

Dienogest:

účinná látka je derivát nortestosterónu s *in vitro* afinitou k progesterónovému receptoru 10-30-krát menšou v porovnaní s inými syntetickými gestagénmi. Údaje *in vivo* na zvieratách preukázali silnú progestačnú aktivitu. Dienogest nemá *in vivo* žiadnu významnú androgénnu, mineralokortikoidnú alebo glukokortikoidnú aktivitu.

Pretože estrogény podporujú rast endometria, neoponovaný estradiol zvyšuje riziko endometriálnej hyperplázie a rakoviny. Pridanie gestagénu ženám, ktoré majú maternicu, významne znižuje, ale neodstraňuje estrogénmi vyvolané riziko endometriálnej hyperplázie.

#### *Informácie z klinického skúšania*

- Zmiernenie menopauzálnych symptómov sa dosiahlo v priebehu niekoľkých prvých týždňov liečby
- Amenorea sa pozorovala u 89 % žien v priebehu 10-12 mesiacov liečby.
- Medzimenštruačné krvácanie a/alebo špinenie sa objavilo u 27,1 % žien v priebehu prvých troch mesiacov liečby a u 11 % počas 10-12 mesiacov liečby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

- Estradiol-valerát

### **Absorbcia**

Po perorálnom podaní sa estradiol-valerát úplne vstrebáva. Štiepenie na estradiol a kyselinu valérovú nastáva počas absorpcie sliznicou čreva alebo pri prvom priechole pečene.

Maximálne koncentrácie estradiolu v sére 21 pg/ml sa dosiahnu približne 6 hodín po jednorazovom podaní estradiol-valerátu 1 mg/dienogestu 2 mg.

### **Distribúcia**

Estradiol sa viaže nešpecificky na sérový albumín a špecificky na SHBG. Iba asi 1-2 % z cirkulujúceho estradiolu sú prítomné ako voľný steroid, 40-45 % je viazaných na SHBG. Zdanlivý distribučný objem estradiolu po jednorazovom intravenóznom podaní je približne 1 l/kg.

### **Biotransformácia**

Štiepením na estradiol a kyselinu valérovú vzniká prirodzený estradiol a jeho metabolity estrón a estriol. Kyselina valérová sa veľmi rýchlo metabolizuje. Po perorálnom podaní je 3-6 % podanej dávky priamo biologicky dostupné ako estradiol.

### **Eliminácia**

Plazmatický polčas cirkulujúceho estradiolu je asi 90 minút. Po perorálnom podaní je však situácia iná. Z dôvodu veľkého množstva cirkulujúcich estrogénových sulfátov a glukuronidov, ako aj enterohepatálnej recirkulácie, predstavuje terminálny polčas estradiolu po perorálnom podaní zložený parameter, ktorý je závislý od všetkých týchto procesov a je v rozmedzí približne 13-20 h. Jeho metabolity sa väčšinou vylučujú močom, iba asi 10% sa vylučuje stolicou.

### **Rovnovážny stav**

Po dennom užití sa sérové hladiny liečiva zvýšia o 2,2 násobok dosahujúc rovnovážny stav po 4-7 dňoch liečby. Minimálna maximálna a priemerná koncentrácia estradiolu v sére v rovnovážnom stave je 21 pg/ml, 43 pg/ml a 33 pg/ml v danom poradí. Farmakokinetika estradiolu je ovplyvnená hladinami SHBG.

- Dienogest

### **Absorbcia**

Perorálne podávaný dienogest sa rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne sérové koncentrácie 49 ng / ml sa dosiahnu za 1,5 hodiny po jednorazovom užití 1 mg estradiol-valerátu/ 2 mg dienogestu. Biologická dostupnosť je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu úmerná dávke v dávkovom rozmedzí 1-8 mg.

### **Distribúcia**

Dienogest je viazaný na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) alebo globulín viažuci kortikoidy (CBG). 10 % z celkového počtu sérových koncentrácií je prítomných ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zdanlivý distribučný objem ( $V_d / F$ ) dienogestu je 51 l u žien po menopauze.

### **Biotransformácia**

Dienogest sa takmer úplne metabolizuje prostredníctvom známych dráh metabolizmu steroidov (hydroxylácia, konjugácia), hlavne prostredníctvom CYP3A4. Farmakologicky neaktívne metabolity sa rýchlo vylučujú, čo vedie k dienogestu ako hlavnej frakcii v plazme, ktorá predstavuje približne 50 % cirkulujúcich zlúčenín odvodených od dienogestu. Celkový klírens po intravenóznom podaní 3H-dienogestu sa vypočítal ako 5,1 l/h.

### **Eliminácia**

Terminálna fáza vylučovania DNG je charakterizovaná polčasom približne 9-10 hodín u žien po menopauze po podaní 1 mg estradiol-valerátu/2 mg dienogestu. Dienogest sa vylučuje vo forme metabolitov, ktoré sa vylučujú močom a stolicou v pomere asi 3:1 po perorálnom podaní 0,1 mg/kg. Polčas vylúčenia metabolitov močom je 14 hodín. Po perorálnom podaní sa približne 86 % podanej dávky eliminuje v priebehu 6 dní, väčšina tohto množstva sa vylúči v priebehu prvých 24 hodín, prevažne močom.

### **Rovnovážny stav**

Po každodennom podávaní sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,3 násobne, rovnovážny stav sa dosiahne asi po 3-4 dňoch liečby. Farmakokinetiku dienogestu po opakovanom podávaní 1 mg estradiol-valerátu/2 mg dienogestu možno predpovedať z farmakokinetiky po jednorazovej dávke. Minimálna, maximálna a priemerná koncentrácia v sére DNG v rovnovážnom stave je 10 ng / ml, 603 ng / ml a 25 ng / ml, v danom poradí.

Hladiny SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňujú.

O farmakokinetike VELBIENNE u pacientov s renálnou alebo pečňovou insuficienciou nie sú dostupné informácie

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Estradiol-valerát: Toxický profil estradiolu je dobre známy. Nie sú k dispozícii žiadne dodatočné predklinické údaje, potrebné pre predpisujúceho lekára, okrem tých, ktoré sú už uvedené v iných častiach tohto SPC.

Dienogest: Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, toxicity pre reprodukciu a vývoj neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Predželatinovaný kukuričný škrob

Povidón K30

Stearát horečnatý

Obal tabliet:

Polyvinyl alkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol/PEG3350

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/hliníkový blister obsahujúci 28 obalených tabliet.

Dodáva sa v baleniach obsahujúcich 28, 3 x 28, alebo 6 x 28 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Exeltis Slovakia s.r.o.

Prievozská 4D

82109 Bratislava

Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0369/14-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2014

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2025