LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
*Dilectio Dei honorabilis sapientia.*

# Register svedomiu repugnantných liečiv

**Lekárnici za život – Slovensko, o .z.**
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

| | | |
|---|---|---|
| ⑥ Iné | ✔ **VELBIENNE 2 mg/1 mg filmom obalené tablety tbl flm 3x28 (blis.PVC/PVDC/Al)** | ⊙ Možno vydávať |

Dispenza?ný protokol 6.D

| Interné údaje: | |
|---|---|
| Dátum ostatnej revízie: | **2019-06-01 11:34:37** |
| Interné číslo záznamu: | **1651** |
| **Registračné informácie:** | |
| Aplikačná forma: | **filmom obalené tablety** |
| Registračné číslo produktu: | **56/0369/14-S** |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL): | **2051B** |
| ATC klasifikácia III. stupňa: | **HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii** |
| ATC klasifikácia IV. stupňa: | **HLG03FA - Gestagény a estrogény, fixné kombinácie** |
| Stav: | **✔ Aktívny** |
| Výdaj: | **★ Viazaný** |
| V SR od: | **10/2014** |
| Cena orientačne [€]: | |

# 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 estradiolvalerátu (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, ktoré sú minimálne 1 rok po poslednej menštruácii.

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na perorálne použitie.

**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.

- Dávkovanie

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

- Podávanie

Tablety sa prehĺtajú 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).

## 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 venózny trombembolizmus (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Aktívne alebo nedávno prekonané arteriálne trombembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu)

- Známe trombofilné poruchy (napr. deficit proteínu C, proteínu S a antitrombínu, pozri časť 4.4)
- 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
- 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 skríningovými 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 trombembolických 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:

- žltačka alebo zhoršenie funkcie pečene
- signifikantné 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 užívateliek 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*

Súhrn dôkazov poukazuje na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien, užívajúcich pri HST kombináciu estrogén-gestagén a pravdepodobne aj pri HST so samotným estrogénom, a to v závislosti od dĺžky užívania HST.

Liečba kombináciou estrogén-gestagén

Randomizované, palcebom kontrolované klinické skúšanie, štúdia „Women's Health Initiative (WHI)" a epidemiologické štúdie sa zhodujú v náleze zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien, užívajúcich pri HST kombináciu estrogén-gestagén, ktoré sa prejaví po asi 3 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 značne nižšie než to, ktoré sa zistilo u používateliek s kombináciami estrogén-gestagén (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko je zrejmé po niekoľkých rokoch používania, no po ukončení liečby sa do niekoľkých rokov (najviac do 5) vracia na pôvodnú úroveň.

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).

*Venózny trombembolizmus*

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

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 kg/m$^2$ ), graviditu/obdobie po pôrode, systemový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje zhoda ohľadom možného vplyvu kŕčových žíl pri VTE. Rovnako ako u ostatných pacientov v pooperačnej starostlivosti sa musia zvážiť 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 skríning po dôkladnom vysvetlení jeho obmedzení (skríningom 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 trombembolických 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 estradiolvalerátu 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.

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 možnej demencie u žien, ktorým sa začala kontinuálne podávať kontinuálna kombinovaná HST alebo HST so samotným estrogénom po 65. roku veku.

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény indukovať alebo zhoršiť symptómy angioedému.

*Pomocné látky*

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými hereditárnymi problémami intolerancie galaktózy, laponskej deficiencie laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

*Interakcie s liekmi*

Metabolizmus estrogénov a dienogestu sa môže zvyšovať pri súbežnom užívaní liečiv, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy metabolizujúce liečivá, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a antiinfektíva (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, aj keď sú známe ako silné inhibítory, pri súbežnom užívaní so steroidnými hormónmi vykazujú naopak aktivačné vlastnosti. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov a dienogestu.

Klinicky môže zvýšený metabolizmus estrogénov a dienogestu spôsobovať zníženie účinku a zmeny profilu maternicového krvácania.

## 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonali sa žiadne štúdie na ovplyvnenie schopnosti 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 štúdiach fázy III (n = 538 žien) a sú považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou VELBIENNE.

| **Trieda orgánového systému MeDRA v 8.0** | **Časté**<br><br>**> 1/100 až < 1/10** | **Menej časté**<br><br>**³1/1 000 až <1/100** |
|---|---|---|
| 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>kŕče nôh |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | maternicové/vaginálne krvácanie vrátane špinenia (nepravidelnosti v krvácaní zvyčajne vymiznú počas pokračujúcej liečby),<br>bolesť pŕs, návaly tepla | porucha endometria,<br>vaginálna kandidóza,<br>dysmenorea,<br>svrbenie v oblasti genitálií |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | generalizovaný edém/opuch tváre/opuch/únava |

Riziko karcinómu prsníka

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

Akékoľvek zvýšené riziko u užívateliek samotného estrogénu je podstatne nižšie než riziko pozorované u užívateliek kombinácií estrogén/gestagén.

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

Ďalej sú uvedené výsledky najväčšieho randomizovaného, placebom kontrolovaného klinického skúšania (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS).

**Million Women Study – predpokladané dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania**

| Vekový rozsah (roky) | Dodatočné prípady na 1000 neužívateliek HST počas 5 rokov* | Pomer rizika a 95 % CI# | Dodatočné prípady na 1000 užívateliek HST počas 5 rokov (95 % CI) |
|---|---|---|---|
| **HST so samotným estrogénom** | | | |
| 20 - 65 | 9 - 12 | 1,2 | 1 – 2 (0 – 3) |
| **Kombinácia estrogén - gestagén** | | | |
| 50 - 65 | 9 - 12 | 1,7 | 6 (5 – 7) |

***** Prevzaté z východiskových pomerov incidencie v rozvinutých krajinách.

**#** Celkový pomer rizika. Pomer rizika nie je konštantný, ale bude stúpať s dĺžkou užívania.

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

**US WHI štúdie – dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania**

| Vekový rozsah (roky) | Výskyt u 1000 žien v ramene s placebom počas 5 rokov | Pomer rizika a 95 % CI | Dodatočné prípady na 1000 užívateliek HST počas 5 rokov (95 % CI) |
|---|---|---|---|
| **so samotným estrogénom CEE** | | | |
| 50 - 79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0) * |

**CEE + MPA estrogén + gestagén #**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 50 - 79 | 14 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

CEE: konjugovaný konský estrogén; MPA: medroxyprogesterónacetát

***** WHI štúdia so ženami bez maternice, ktorá nevykázala zvýšené riziko karcinómu prsníka.

**#** Ak sa analýza obmedzila na ženy, ktoré pred štúdiou neužívali HST, v priebehu prvých 5 rokov liečby sa neukázalo žiadne zvýšené riziko; po 5 rokoch bolo riziko vyššie než u neužívateliek.

Riziko karcinómu 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

naviac. 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. hlbokej 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:

**WHI štúdie – dodatočné riziko VTE po 5 rokoch užívania**

| Vekový rozsah (roky) | Výskyt na 1000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch | Pomer rizika a 95 % CI | Dodatočné prípady na 1000 užívateliek HST počas 5 rokov |
|---|---|---|---|
| **Perorálne samotný estrogén** * | | | |
| 50 - 59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 - 10) |
| **Perorálne kombinácia estrogén -gestagén** | | | |
| 50 - 59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 - 13) |

* Štúdia so ženami bez matermice

Riziko ochorenia koronárnych artérií

Riziko ochorenia koronárnych artérií je u užívateliek 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.

**Kombinácia WHI štúdií – dodatočné riziko ischemickej mozgovej mŕtvice* po 5 rokoch užívania**

| Vekový rozsah (roky) | Výskyt na 1000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch | Pomer rizika a 95 % CI | Dodatočné prípady na 1000 užívateliek HST počas 5 rokov |
|---|---|---|---|
| 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, nodózny 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 terapeutickej dávky 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

Estradiolvalerát: liečivo, syntetický 17ß-estradiol,  je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. 1 mg estradiolvalerátu zodpovedá 0,76 mg 17β-estradiolu.

Nahrádza úbytok produkcie estrogénov u menopauzálnych žien a zmierňuje menopauzálne symptómy.

Dienogest: Dienogest je syntetický gestagén

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 symptómov z deficitu estrogénov a krvácania
- 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

- Estradiolvalerát

**Absorbcia**

Po perorálnom podaní sa estradiolvalerát úplne vstrebáva. Štiepenie na estradiol a kyselinu valérovú nastáva počas absorpcie sliznicou čreva alebo pri prvom priechode pečeňou.

**Distribúcia**

Po perorálnom podaní 1 mg estradiolvaleratu /2 mg dienogestu iba postupne meniace sa sérové hladiny estradiolu sú sledované v rámci intervalu podávania 24 hodín.

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**

Tým sa zvyšuje hladina prirodzeného estradiolu a jeho metabolitov estrónu a estriolu. Kyselina valérová sa veľmi rýchlo metabolizuje. Po perorálnom podaní je 3-6 % podanej dávky priamo biologicky dostupné ako estradiol.

Maximálna koncentrácia v sére estradiolu o 21 pg / ml, sa dosiahne asi 6 hodín po jednorazovom podaní 1 mg estradiolvaleratu /2 mg dienogestu.

**Eliminácia**

Polčas estradiolu je 20 hodín Metabolity sú najmä vylučované močom. Iba asi 10 % je vylúčených stolicou.

## Rovnovážny stav

Farmakokinetika estradiolu je ovplyvnená hladinami SHBG. Po dennom užití sa sérové hladiny liečiva zvýšia o 2,2 násobok dosahujúc rovnovážny stave 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.

- 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 estradiolvaleratu/ 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 (Vd / F) dienogestu je 51 l u žien po menopauze.

**Biotransformácia**

Dienogest sa takmer úplne metabolizuje prostredníctvom známych dráh metabolizmu steroidov (hydroxylácia, konjugácia), so vznikom endokrinologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Metabolity sa vylučujú veľmi rýchlo, takže v plazme je dominujúcou frakciou nezmenený dienogest.

Rýchlosť metabolického klírensu zo séra Cl / F je 55 ml / min.

**Eliminácia**

Terminálna fáza vylučovania DNG je charakterizovaná polčasom približne 9-10 hodín u žien po menopauze po podaní 1 mg estradiolvaleratu/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**

Hladiny SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňujú. 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 estradiolvaleratu/2 mg dienogestu možno predpovedať z farmakokinetiky po jednorazovej dávke. Minimálna, maximálna a priemerná koncentrácia v sére DNG v ustálenom stave je 9 ng / ml, 60 ng / ml a 25 ng / ml, v danom poradí.

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

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Estradiol: 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, reprodukčnej toxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Predželatinovaný kukuričný škrob

Povidón K30

Magnéziumstearát

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

11/2017

**Písomná informácia pre používateľa**

**VELBIENNE 2 mg/1mg filmom obalené tablety**

dienogest/estradiolvalerát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je **VELBIENNE 2 mg/1mg** a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete **VELBIENNE 2 mg/1mg**
3. Ako užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg**
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať **VELBIENNE 2 mg/1mg**
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## 1. Čo je VELBIENNE 2 mg/1mg a na čo sa používa

**VELBIENNE 2 mg/1mg** je liek na náhradnú hormonálnu liečbu (HSL). Obsahuje dva typy ženských hormónov, estrogén a gestagén. **VELBIENNE 2 mg/1mg** užívajú ženy po menopauze minimálne 12 mesiacov od ich poslednej prirodzenej menštruácie.

**VELBIENNE 2 mg/1mg** sa používa na:

**Úľavu od príznakov vyskytujúcich sa v období po prechode**

V období prechodu klesá množstvo estrogénu, ktoré tvorí ženské telo. Toto môže vyvolať príznaky, ako je horúčava v tvári, na krku a na hrudi (návaly horúčavy). **VELBIENNE 2 mg/1mg** tieto príznaky po prechode zmierňuje. **VELBIENNE 2 mg/1mg** vám predpíšu, iba ak tieto príznaky vážne znepríjemňujú váš každodenný život.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VELBIENNE 2 mg/1mg**

**Zdravotný stav (anamnéza) a pravidelné kontroly**

Používanie HSL prináša riziká, ktoré sa musia posúdiť pri rozhodovaní o začatí alebo o pokračovaní užívania.

Skúsenosti s liečbou žien v predčasnom prechode (z dôvodu zlyhávania funkcie vaječníkov alebo z dôvodu operácie) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziko užívania HSL môže byť odlišné. Porozprávajte sa o tom s vašim lekárom.

Než začnete užívať (alebo znovu užívať) HSL, lekár sa vás bude pýtať na priebeh vášho zdravotného stavu a na priebeh zdravotného stavu vašej rodiny. Môže sa rozhodnúť vykonať lekárske vyšetrenie. To môže zahŕňať vyšetrenie prsníkov, a/alebo, ak je to potrebné, interné vyšetrenie.

Po začatí užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg** musíte navštevovať svojho lekára kvôli pravidelným kontrolám (najmenej raz ročne). Počas týchto kontrol sa porozprávajte s vašim lekárom o prínosoch a rizikách pokračovania liečby **VELBIENNE 2 mg/1mg**.

- Podľa odporúčania vášho lekára si dávajte pravidelne vyšetriť prsníky.

**Neužívajte VELBIENNE 2 mg/1mg:**

Ak sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledovného. Ak si nie ste istá ohľadom niektorého z bodov, uvedených nižšie, **porozprávajte sa o tom s vašim lekárom,** predtým ako začnete užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg**.

Neužívajte **VELBIENNE 2 mg/1mg**:

- ak máte alebo ste niekedy mali **rakovinu prsníka** alebo ak existuje podozrenie, že máte toto ochorenie;
- ak máte **zhubný nádor, ktorý je citlivý na estrogény**, ako je rakovina výstelky maternice (endometria), alebo existuje podozrenie na tento nádor;
- ak máte **krvácanie z pošvy, ktorého príčina nie je známa;**
- ak máte nadmerné **zhrubnutie výstelky maternice** (hyperplázia endometria), ktoré sa nelieči;
- ak máte alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), napríklad v nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia);
- ak máte **poruchu zrážavosti krvi** (ako je nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu);
- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie, vyvolané krvnou zrazeninou v tepnách, ako je **srdcový (infarkt), mozgová porážka alebo angina**;
- ak máte alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a hodnoty vašich pečeňových testov sa ešte nevrátili na normálne hodnoty;
- ak máte zriedkavé ochorenie krvi nazývané **porfýria**, ktoré sa dedí v rámci rodiny (dedičná porucha);
- ak máte **alergiu** (precitlivenosť) na **estrogény, gestagény** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek **VELBIENNE 2 mg/1mg** (uvedených v časti 6).

- Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto stavov prvý raz až v priebehu užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg**, prerušte hneď užívanie a okamžite sa poraďte s lekárom.

**Upozornenia a opatrenia**

Ak sa u vás niekedy vyskytol niektorý z nasledovných stavov, pred začatím liečby to povedzte vášmu lekárovi, pretože v priebehu liečby **VELBIENNE 2 mg/1mg** sa tieto stavy môžu vrátiť alebo zhoršiť. Ak sa tak stane, budete musieť navštevovať vášho lekára častejšie kvôli prehliadke týchto stavov:

- fibroidy v maternici
- rast výstelky maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast výstelky maternice (hyperplázia endometria) v minulosti
- zvýšené riziko tvorby krvných zrazením (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“
- zvýšené riziko rakoviny citlivej na estrogény (akou je rakovina prsníka, ktorú mala matka, sestra alebo stará matka)

- vysoký krvný tlak
- porucha pečene, akou je nezhubný nádor pečene
- cukrovka
- žlčové kamene
- migréna alebo ťažké bolesti hlavy
- porucha imunitného systému, ktorá postihuje viaceré telesné orgány (systémový lupus erytematosus, SLE)
- epilepsia
- astma
- ochorenie, postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza)
- veľmi vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridy)
- zadržiavanie tekutiny kvôli srdcovým alebo obličkovým ťažkostiam
- hereditárny (dedičný) angioedém, lieky s obsahom estrogénov môžu vyvolať príznaky angioedému alebo ich zhoršiť. Ak spozorujete príznaky angioedému, ako je opuch tváre, jazyka a/alebo hrdla a/alebo ťažkosti s prehĺtaním či žihľavku spolu s ťažkosťami s dýchaním musíte okamžite vyhľadať vášho lekára.

**Prestaňte užívať VELBIENNE 2 mg/1mg a okamžite vyhľadajte lekára**

Ak počas užívania HSL spozorujete čokoľvek z nasledovného:

- ak otehotniete
- ktorýkoľvek zo stavov, uvedených v časti „Neužívajte **VELBIENNE 2 mg/1mg**“
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka). Toto môže byť znakom ochorenia pečene
- prudký vzostup krvného tlaku (príznakom môže byť bolesť hlavy, únava, závrat)
- prvý výskyt bolestí hlavy, ktoré sa podobajú na migrénu
- ak spozorujete znaky krvnej zrazeniny, ako je
- bolestivý opuch a sčervenanie nôh
- náhla bolesť na hrudníku
- ťažkosti s dýchaním

Viac informácií nájdete v časti 2: „Krvné zrazeniny v žile (trombóza)“

**Poznámka**: **VELBIENNE 2 mg/1mg** nie je kontraceptívum. Ak uplynulo menej ako 12 mesiacov od vašej poslednej menštruácie alebo ak ešte nemáte 50 rokov, môže byť ešte stále potrebné použitie dodatočnej antikoncepcie, aby sa zabránilo tehotenstvu. Poraďte sa s vašim lekárom.

**HSL a rakovina**

**Nadmerné zhrubnutie výstelky maternice (hyperplázia endometria) a rakovina výstelky maternice (rakovina endometria).**

Pri užívaní HSL, ktorá obsahuje iba samotný estrogén, sa zvýši riziko nadmerného zhrubnutia výstelky maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny výstelky maternice (rakovina endometria). Gestagén, ktorý sa nachádza vo **VELBIENNE 2 mg/1mg** vás ochráni pred týmto zvýšeným rizikom.

**Nepravidelné krvácanie**

V priebehu prvých 3 – 6 mesiacov užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg** sa môže u vás objaviť nepravidelné krvácanie alebo kvapky krvi (špinenie). Ak však toto nepravidelné krvácanie:

- pokračuje aj po prvých 6 mesiacoch
- začne po viac ako 6 mesiacoch od začiatku užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg**
- pokračuje aj po ukončení užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg**,

**vyhľadajte vášho lekára čo najskôr.**

**Rakovina prsníka**

Dôkazy naznačujú, že užívanie kombinovanej HSL estrogén – gestagén a pravdepodobne aj užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Toto dodatočné riziko závisí od dĺžky užívania HSL. Dodatočné riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov, avšak po niekoľkých rokoch (najviac 5) od ukončenia liečby sa vráti do normálu.

*Porovnanie*

V priemere u 9 až 14 žien z 1 000 vo veku medzi 50 až 79 rokmi, ktoré neužívajú HSL, sa po 5 rokoch diagnostikuje rakovina prsníka. U žien vo veku medzi 50 až 79 rokmi, ktoré užívajú HSL estrogén – gestagén 5 rokov, bude počet prípadov 13 až 20 na 1 000 užívateliek (t.j. 4 až 6 prípadov navyše).

- **Pravidelne si vyšetrujte prsníky. Navštívte vášho lekára, ak zistíte zmeny, ako sú:**
- priehlbinky v koži
- zmeny na bradavkách
- akékoľvek viditeľné alebo hmatateľné hrčky

**Ovariálny karcinóm**

Ovariálny karcinóm je zriedkavý – oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu.

Riziko ovariálneho karcinómu sa mení s vekom. Napríklad u približne 2 žien z 2 000 vo veku 50 - 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. U žien, ktoré HSL užívali počas piatich rokov, pripadnú približne tri prípady na 2 000 žien (t.j. približne 1 prípad naviac).

**Pôsobenie HSL na srdce a krvný obeh**

**Krvné zrazeniny v žile (trombóza)**

Riziko **krvných zrazenín v žile** je u užívateliek HSL 1,3 až 3-násobne vyššie ako u neužívateliek, najmä počas prvého roku užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné a ak sa niektorá dostane do pľúc, môže vyvolať bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, stratu vedomia alebo dokonca smrť.

Pravdepodobnosť krvnej zrazeniny v žilách sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom a v prípade, že sa na vás vzťahuje čokoľvek z nasledovného. Ak sa vás týka ktorákoľvek z týchto situácií, oznámte to vášmu lekárovi:

- nie ste schopná dlhej chôdze kvôli väčšiemu chirurgickému výkonu, poraneniu alebo chorobe (pozrite aj časť 3 „Ak sa musíte podrobiť chirurgickému výkonu“)
- máte výraznú nadváhu (BMI > 30 kg/m²)
- máte nejaký problém so zrážavosťou krvi, ktorý si vyžaduje dlhodobú liečbu liekmi, zabraňujúcimi tvorbe krvných zrazenín
- niektorý z vašich priamych príbuzných niekedy mal krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo v inom orgáne
- máte systémový lupus erytematosus (SLE)
- máte rakovinu.

Popis znakov krvnej zrazeniny nájdete v časti 2: „Prestaňte užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg** a okamžite vyhľadajte lekára“.

*Porovnanie*

U päťdesiatročných žien, ktoré neužívali HSL, možno po piatich rokoch v priemere u 4 až 7 z 1 000 očakávať výskyt krvnej zrazeniny v žile.

U päťdesiatročných žien, ktoré 5 rokov užívali estrogénovú – gestagénovú HSL, bude takýchto prípadov 9 až 12 na 1 000 užívateliek (t.j. 5 prípadov navyše).

**Ochorenie srdca (srdcový infarkt)**

Nie je žiadny dôkaz, že by HSL chránila pred srdcovým infarktom.

U žien nad 60 rokov, užívajúcich estrogénovú – gestagénovú HSL, je nepatrne väčšia pravdepodobnosť vývoja srdcového ochorenia než u žien, ktoré žiadnu HSL neužívajú.

**Mozgová porážka**

U užívateliek HSL je 1,5-násobne vyššie riziko mozgovej porážky oproti neužívateľkám. Počet dodatočných prípadov mozgovej porážky z dôvodu užívania HSL vekom stúpa.

*Porovnanie*

U päťdesiatročných žien, ktoré neužívali HSL, možno po piatich rokoch v priemere u 8 z 1 000 očakávať výskyt mozgovej porážky. U päťdesiatročných žien, ktoré 5 rokov užívali HSL, bude takýchto prípadov 11 na 1 000 užívateliek (t.j. 3 prípady navyše).

**Ostatné stavy**

- HSL nechráni pred ubúdaním pamäte. U žien, ktoré začali užívať HSL po 65. roku veku sa objavili určité dôkazy o vyššom rozsahu ubúdania pamäte. Poraďte sa s vašim lekárom.

**Iné lieky a VELBIENNE 2 mg/1mg**

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať pôsobenie **VELBIENNE 2 mg/1mg**. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. Týka sa to nasledovných liekov:

- lieky na liečbu **epilepsie** (ako je fenobarbital, fenytoín, karbamazepín)
- lieky na liečbu **tuberkulózy (**ako je rifampicín a rifabutín)
- lieky na liečbu **infekcie HIV** (napr. nevirapín, efavirenz, nelfinavir a ritonavir)
- rastlinné liek obsahujúci **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*)

- Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Laboratórne testy**

Ak potrebujete vyšetrenie krvi, povedzte vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, že užívate **VELBIENNE 2 mg/1mg**, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky iných testov.

**Tehotenstvo a dojčenie**

**VELBIENNE 2 mg/1mg** sa používa len u žien po prechode (menopauze). V prípade otehotnenia okamžite prestaňte užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg** a oznámte to vášmu lekárovi.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nie sú žiadne náznaky, že by užívanie **VELBIENNE 2 mg/1mg** ovplyvňovalo vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

**VELBIENNE 2 mg/1mg obsahuje laktózu**

**VELBIENNE 2 mg/1mg** obsahuje laktózu (druh cukru). Ak neznášate niektoré cukry, konzultujte to s vaším lekárom pred začatím užívania **VELBIENNE 2 mg/1mg**.

## 3. Ako užívať VELBIENNE 2 mg/1mg

Lekár sa bude usilovať vám predpísať čo najnižšiu dávku na liečbu príznakov na čo najkratšie potrebné obdobie. Ak sa domnievate, že je dávka príliš silná alebo nie je dostatočne silná, povedzte to vášmu lekárovi.

Vždy užívajte **VELBIENNE 2 mg/1mg** presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár rozhodne, ako dlho máte **VELBIENNE 2 mg/1mg** užívať.

Užívajte jednu tabletu denne, pokiaľ možno v rovnakom čase. Tabletu prehltnite celú a zapite vodou. **VELBIENNE 2 mg/1mg** môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Po spotrebovaní vášho súčasného balenia  začnite na ďalší deň užívať tablety z ďalšieho kalendárneho balenia tabliet.

Nerobte prestávky v užívaní medzi jednotlivými baleniami.

**Ak používate inú HSL**: pokračujte v užívaní až kým nespotrebujete súčasné balenie a v danom mesiaci neužijete všetky tablety. **VELBIENNE 2 mg/1mg** začnite užívať na ďalší deň. Nerobte si prestávku medzi vašimi predchádzajúcimi tabletami a tabletami **VELBIENNE 2 mg/1mg**

**Ak ste použili liečbu HSL v týždni bez užívania**: začnite užívať deň po období bez liečby.

**Ak je to vaša prvá HSL**: tablety **VELBIENNE 2 mg/1mg** môžete začať užívať ktorýkoľvek deň.

**Ak užijete viac VELBIENNE 2 mg/1mg, ako máte**

Ak ste omylom užili príliš mnoho tabliet **VELBIENNE 2 mg/1mg**, možno pocítite nevoľnosť, budete vracať alebo sa dostaví krvácanie, podobné menštruačnému. Nie je potrebná osobitná liečba, ale ak máte obavy, mali by ste sa poradiť s vašim lekárom alebo lekárnikom.

**Ak zabudnete užiť VELBIENNE 2 mg/1mg**

Ak zabudnete vo zvyčajnom čase užiť **VELBIENNE 2 mg/1mg** a neuplynulo ešte 24 hodín, užite tabletu čo najskôr. Ďalšiu tabletu užijete vo zvyčajnom čase.

Ak uplynulo viac ako 24 hodín, odstráňte zabudnutú tabletu z balenia. Pokračujte v užívaní zvyšku tabliet každý deň vo zvyčajný čas. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak zabudnete užiť tabletu viac dní, možno sa dostaví nepravidelné krvácanie.

**Ak prestanete užívať VELBIENNE 2 mg/1mg**

Môžu sa znovu objaviť zvyčajné príznaky prechodu, ako sú návaly horúčavy, poruchy spánku, nervozita, závrat alebo suchosť v pošve. Keď prestanete užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg**, môže u vás začať ubúdanie kostnej hmoty. Ak chcete prestať užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg**, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

**Ak sa musíte podrobiť chirurgickému zákroku**

Ak idete na chirurgický zákrok, povedzte chirurgovi, že užívate **VELBIENNE 2 mg/1mg**. Možno bude potrebné prerušiť užívanie **VELBIENNE 2 mg/1mg** asi 4 až 6

týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko krvnej zrazeniny (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žile“ (trombóza)). Poraďte sa s vašim lekárom, kedy môžete znovu začať užívať **VELBIENNE 2 mg/1mg**.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj **VELBIENNE 2 mg/1mg** môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Neočakávané krvácanie, podobné menštruačnému sa objavuje v priebehu niekoľkých prvých mesiacov liečby **VELBIENNE 2 mg/1mg**. Je zvyčajne prechodné a s pokračujúcou liečbou obyčajne zmizne. Ak nezmizne, obráťte sa na svojho lekára.

V porovnaní so ženami, neužívajúcimi HSL, sa u žien, užívajúcich HSL častejšie hlásili nasledovné ochorenia:

- rakovina prsníka
- nadmerný rast alebo zhubné bujnenie výstelky maternice (hyperplázia endometria alebo rakovina)

- rakovina vaječníkov
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúc (venózny trombembolizmus)
- srdcové ťažkosti
- mozgová porážka
- možné ubúdanie pamäte, ak sa HSL začne užívať po 65. roku veku

Viac sa o týchto vedľajších účinkoch dozviete v časti 2.

Zoznam vedľajších účinkov, spojených s užívaním **VELBIENNE 2 mg/1mg**, sa nachádza nižšie.

**Časté vedľajšie účinky** (postihujúce 1 z 10 pacientov):

- bolesť hlavy;
- celkový pocit ochorenia;
- bolesť v prsníkoch, vaginálne krvácanie, návaly horúčavy.

**Menej časté vedľajšie účinky** (postihujúce 1 zo 100 pacientov):

- prírastok telesnej hmotnosti;
- nespavosť, nervozita, strata chuti do jedla vedúca k strate hmotnosti, agresia, depresia, nespavosť, zníženie sexuálnej túžby, neschopnosť dosiahnuť orgazmus;
- závraty, migréna, hyperaktivita, pocit mravčenia;

- vysoký krvný tlak, krvná zrazenina v žile (bolesť nôh) (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žile“ (trombóza)), krvácanie z nosa;
- nadúvanie, bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, vracanie;
- biliárna bolesť;
- zvýšené potenie, akné, svrbenie kože, suchá koža s červenými šupinatými škvrnami nazývaná lupienka;
- bolesť svalov, kŕče v nohách;
- problémy so sliznicou maternice, bolestivé obdobie, genitálne svrbenie, vaginálny herpes
- únava, generalizované zadržiavanie tekutín, opuch tváre.

Pri ostatných HSL sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

- žlčníkové ťažkosti
- rozličné kožné poruchy:

- zmena farby pokožky, najmä na tvári alebo krku, známa ako „tehotenské škvrny“ (chloazma)
- čevenkasté bolestivé uzlíky na koži (nodózny erytém)
- vyrážka vo forme červeného oválneho výsevu alebo pľuzgieriky (multiformný erytém)

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať VELBIENNE 2 mg/1mg**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte **VELBIENNE 2 mg/1mg** po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

**VELBIENNE 2 mg/1mg** uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**VELBIENNE 2 mg/1mg** si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo VELBIENNE 2 mg/1mg obsahuje**

**Liečivá** sú estradiolvalerát a dienogest. Každá tableta obsahuje 1,0 mg estradiolvalerátu ( čo zodpovedá 0,764 mg estradiolu) a 2,0 mg dienogestu.

**Ďalšie zložky** sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, predželatínovaný kukuričný škrob, povidón K30, magnéziumstrearát, *polyvinylalkohol*, oxid titaničitý (E 171), makrogol/PEG 3350, mastenec, červený oxid železitý (E 172), čierny oxid železitý (E 172).

**Ako vyzerá VELBIENNE 2 mg/1mg a obsah balenia**

**VELBIENNE 2 mg/1mg** sú svetlоružové, okrúhle filmom obalené tablety.

**VELBIENNE 2 mg/1mg** je dostupný v baleniach s obsahom 28, 3x28 a 6x28 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

# Držiteľ rozhodnutia o registrácii

- Exeltis Slovakia s.r.o.
- Prievozská 4D
- 82109 Bratislava
- Slovenská republika

**Výrobca**

Laboratorios León Farma, S.A.

La Vallina, s/n Polígono Industrial Navatejera

24008 Navatejera - León

Španielsko

**Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:**

Holandsko: Estradiol Valeraat 1 mg / Dienogest 2 mg Laboratorios León Farma

Nemecko, Rakúsko, Maďarsko, Česká republika, Slovenská republika, Estónsko, Litva, Rumunsko: Velbienne

Lotyšsko: Linelle

Poľsko: Velbienne mini

Francúzsko, Belgicko, Luxembursko, Španielsko, Portugalsko: Clifemme 2mg/1mg

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v novembri 2017.**

---