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** **> 1/100 až < 1/10**	**Menej časté** **³1/1 000 až <1/100**
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšenie telesnej hmotnosti
Psychické poruchy		depresia, mentálna anorexia, agresia, ospalosť, nespavosť, nervozita, anorgazmia, znížené libido