

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VELBIENNE 2 mg/ 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje: dienogestum 2,0 mg a estradioli valeras 1,0 mg (odpovídá estradiolum 0,764 mg)

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 58,22 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Světle růžové kulaté tablety s průměrem přibližně 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální substituční léčba (HRT) symptomů z nedostatku estrogenů u postmenopauzálních žen, které jsou více než jeden rok po menopauze.

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou žen starších než 65 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Jak začít užívat přípravek VELBIENNE 2 mg/ 1 mg

Ženy, které neužívají žádnou hormonální substituční terapii (HRT) nebo ženy, které přecházejí z jiného kontinuálního kombinovaného HRT přípravku, mohou začít léčbu kdykoliv.

Ženy přecházející ze sekvenčního kombinovaného HRT režimu by měly začít s léčbou den po ukončení předchozího režimu.

Ženy přecházející z cyklického HRT režimu by měly začít s léčbou den po ukončení intervalu bez léčby.

Dávkování

1 tableta denně. Každý blistr obsahuje tablety pro 28 denní cyklus léčby.

Způsob podání

Tabletu spolkněte celou a zapijte trochou tekutiny. Léčba je kontinuální, což znamená, že nové balení začnete užívat ihned po předchozím bez pauzy. Tablety užíjte každý den pokud možno ve stejnou dobu. V případě, že si zapomenete vzít tabletu, vezměte si ji co nejdříve poté, co si to uvědomíte. Pokud již uplynulo více než 24 hodin od doby, kdy jste užila poslední tabletu, neužívejte žádnou tabletu navíc. V případě, že si zapomenete vzít několik tablet, může se vyskytnout krvácení.

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů je nutné použít co nejmenší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Prokázaný karcinom prsu v současné době nebo v minulosti nebo podezření na něj;
- Prokázaný na estrogenech závislý maligní tumor (např. endometria);
- Neobjasněné krvácení z genitálu;
- Neléčené endometriální hyperplázie;

- Předchozí nebo současný venózní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, pulmonální embolismus);
- Známé trombofilické poruchy (např. protein C, protein S, deficience antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo v nedávné době prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí;
- Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku;
- Porfyrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů by mělo být užívání HRT zahájeno u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech by mělo být pečlivě posouzeno riziko a prospěch léčby nejméně jedenkrát za rok a HRT by měla pokračovat pouze v případě, pokud prospěch převažuje nad rizikem.

Evidence týkající se rizik spojených s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však poměr přínosů a rizik u těchto žen může být příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením nebo opakovaným zahájením HRT je třeba sepsat kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Je třeba provést celkové vyšetření (včetně pánevních orgánů a prsů) s ohledem na kontraindikace a upozornění. Tato vyšetření je třeba během léčby pravidelně opakovat, frekvence a povaha vyšetření musí být upravena pro pacientky individuálně. Ženy musí být poučeny, jaké změny prsní žlázy by měly hlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz odstavec „Rakovina prsu“ níže). Vyšetření včetně mamografie by měla být prováděna podle současně platných screeningových postupů přizpůsobených klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

Stavy vyžadující zvláštní dohled

Trpí-li pacientka některým ze stavů uvedených níže, nebo se u ní objevily v minulosti, případně se zhoršily během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby, měla by být pečlivě sledována. Mělo by se počítat s tím, že tyto stavy se mohou vrátit nebo se zhoršit během léčby přípravkem VELBIENNE 2 mg/ 1 mg, obzvláště:

- Leiomyom (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické onemocnění (viz níže)
- Rizikové faktory pro estrogen dependentní tumory, např. první stupeň dědičnosti pro rakovinu prsu
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. jaterní adenom)
- Diabetes mellitus s vaskulárním poškozením nebo bez něj
- Cholelithiáza
- Migréna nebo (závažné) bolesti hlavy
- Systémový lupus erythematoses
- Endometriální hyperplázie v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otoskleróza

Důvody pro okamžité vysazení léčby

Léčba musí být přerušena, pokud se objeví kontraindikace a v následujících situacích:

- Žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- Významný vzestup krevního tlaku
- Nový výskyt bolestí hlavy migrenózního typu
- Těhotenství

Endometriální hyperplázie

- Riziko endometriální hyperlázie a karcinomu u žen se zachovanou dělohou je zvýšeno, jestliže se dlouhodobě podávají samotné estrogény. Hlášené zvýšení výskytu karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje mezi 2 až 12 násobkem v porovnání s ženami, které estrogény neužívají a to v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení podávání takových přípravků zůstává riziko zvýšeno ještě minimálně po dobu 10 let.
- Přidání progestagenu po dobu nejméně 12 dní v dvacetiosmidenním cyklu, nebo kontinuální podávání kombinované léčby estrogény a progestageny brání nárůstu děložní sliznice, ke které dochází při léčbě samotnými estrogény u žen, které neprodělaly hysterektomii.
- Krvácení z průniku a špinění se může objevit během prvních měsíců léčby. Pokud se krvácení z průniku nebo špinění objeví až za určitou dobu trvání léčby, nebo pokud pokračuje i po přerušení léčby, měla by být vyšetřena příčina, což může zahrnovat i endometriální biopsii k vyloučení endometriální malignity.

Rakovina prsu

Obecná evidence naznačuje zvýšené riziko rakoviny prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagen HRT a možná také HRT samotnými estrogény, a to v závislosti na její délce.

Kombinovaná léčba estrogen-progestagen

Randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie Women's Health Initiative (WHI) a epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko rakoviny prsu pro ženy užívající jako HRT estrogen-progestagenové kombinace po dobu alespoň 3 let (viz bod 4.8).

Léčba samotnými estrogény

Studie WHI nezjistila žádné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen po hysterektomii, které užívaly jako HRT pouze estrogény. Observační studie většinou ukázaly malé zvýšení rizika diagnózy rakoviny prsu; toto riziko bylo podstatně nižší než u uživatelů kombinace estrogen-progestagen (viz bod 4.8).

Zvýšené riziko je zjevné za několik let užívání, ale během několika let (většinou pěti) po ukončení léčby se vrací k normálním hodnotám.

HRT, zvláště estrogen-progestagen kombinovaná léčba zvyšuje denzitu prsní tkáně při mamografickém zobrazení, což může v některých případech nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci rakoviny prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinovaných HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Venózní tromboembolismus

- HRT je spojena s 1,3-3 násobným zvýšením relativního rizika rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), to je hluboká venózní trombóza nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v průběhu prvního roku užívání HRT než později.
- Pacientky s trombofilickými stavy mají zvýšené riziko VTE a HRT může přispívat k tomuto riziku. Používání HRT je proto u těchto pacientek kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Mezi obecně uznávané rizikové faktory pro VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, rozsáhlé chirurgické zákroky, dlouhodobá imobilizace, obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/doba po porodu, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádor. Není jednotný názor na možný vliv varikózních žil na vznik VTE. Stejně jako u všech pacientů po operaci, je potřeba zajistit profylaktická opatření k zabránění vzniku VTE. Očekává-li se déletrvající imobilizace po operaci, je třeba předem zvážit přechodné vysazení HRT 4 až 6 týdnů před zákrokem. Léčba by měla být znovu zahájena až poté, co je pacientka opět zcela mobilní.
- U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají přímé příbuzné s trombózou v nízkém věku v anamnéze, může být po pečlivém zvážení proveden screening (pouze část trombofilních poruch je identifikována screeningem).

Je-li identifikována trombofilická porucha u členů rodiny, nebo pokud je tato porucha závažná (např. deficiencie antitrombinu, deficiencie proteinu S nebo C, nebo kombinace defektů), pak je HRT kontraindikována.

- Ženy, které již užívají chronickou antikoagulační léčbu, vyžadují pečlivé posouzení poměru prospěch/riziko užívání HRT.
- Pokud dojde k rozvoji VTE po úvodní léčbě, lék musí být vysazen. Pacientky musí být poučeny, že mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud zjistí možné příznaky tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

Onemocnění koronárních artérií (CAD)

Randomizované kontrolované studie neposkytly důkaz o prospěchu kombinované estrogen-progestagen HRT na kardiovaskulární systém.

Kombinovaná léčba estrogen-progestagen

Relativní riziko CAD během kombinované estrogen-progestagen HRT je mírně zvýšeno. Jelikož základní absolutní riziko CAD vysoce závisí na věku, množství případů CAD v důsledku kombinované estrogen-progestagen léčby je u zdravých žen ve věku v blízkosti menopauzy velmi nízké, nicméně s věkem pak vzrůstá.

Léčba samotnými estrogeny

Výsledky kontrolovaných randomizovaných studií neprokázaly zvýšené riziko CAD u žen po hysterektomii užívajících pouze estrogeny.

Mozková příhoda

Ženy užívající jak estrogen-progestagen, tak samostatný estrogen, mají 1,5 krát vyšší riziko ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se s věkem nebo dobou uplynulou od menopauzy nemění. Jelikož je však bazální hladina rizika mozkové příhody silně závislá na věku, zvyšuje se obecně riziko mozkové příhody u uživatelů HRT s věkem (viz bod 4.8).

Další okolnosti

Estrogeny mohou zvyšovat retenci tekutin, proto musí být pacientky se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovány. Pacientky s terminální insuficiencí ledvin musí být obzvláště sledovány, protože se očekává zvýšení hladiny cirkulujících léčivých látek estradiol valerátu a dienogestu.

- Ženy s již dříve prokázanou hypertriglyceridémií by měly být během estrogenové substituční léčby pečlivě sledovány, protože byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení plasmatických triglyceridů během léčby estrogeny, které vedly ke vzniku pankreatitidy.
- Estrogeny zvyšují globulin vážící thyroxin (thyroid binding globulin –TBG), to vede ke zvýšení množství hormonu štítné žlázy v cirkulaci, což lze měřit na proteiny vázaným jódem (PBI), stanovením T4 (sloupcovou analýzou nebo radioimunoanalýzou) nebo T3 (radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 je sníženo, vzhledem ke zvýšenému TBG. Koncentrace volných hormonů T4 a T3 nejsou ovlivněny. Ostatní vazebné proteiny v séru mohou být zvýšené, např. kortikoidy vážící protein (CBG), pohlavní hormony vážící protein (SHBG), což vede ke zvýšené cirkulaci kortikosteroidů nebo pohlavních hormonů. Koncentrace volných hormonů nebo aktivních hormonů jsou nezměněny. Ostatní plasmatické proteiny mohou být zvýšené (angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Užívání HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Existují záznamy o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinované přípravky nebo přípravky obsahující jen estrogen až po 65. roku věku.

Exogenní estrogeny mohou u žen s hereditárním angioedémem vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Upozornění, že přípravek obsahuje laktózu

Tablety obsahují laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy nebo galaktózy by tento přípravek neměly užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce

Metabolismus estrogenů a dienogestu může být zvýšen současným užíváním látek, které indukují tvorbu léky-metabolizujících enzymů, zvláště enzymů cytochromu P450 jako např. některá antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a antiinfekční přípravky (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, ačkoliv jsou známy jako silné inhibitory, užívají-li se současně se steroidními hormony, vykazují indukční vlastnosti. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a dienogestu. Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a dienogestu vést ke sníženému účinku a ke změnám v obvyklém způsobu krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek VELBIENNE není během těhotenství indikován. Pokud dojde k otěhotnění během užívání přípravku VELBIENNE, léčba musí být okamžitě přerušena.

Pro dienogest nejsou k dispozici žádné údaje z exponovaných těhotenství. Studie na zvířatech neukázaly žádnou reprodukční toxicitu, kteřá by mohla být vztažena k progestagenovému účinku dienogestu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Do této doby známé údaje většiny epidemiologických studií nenaznačují teratogenní nebo toxický účinek na plod při neúmyslné expozici plodu estrogen-progestagenové kombinaci.

Kojení

Přípravek VELBIENNE není indikován během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka uvedená níže (seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA v. 8.0) uvádí frekvence nežádoucích účinků přípravku VELBIENNE. Frekvence jsou založeny na četnosti výskytu nežádoucích účinků, které byly zaznamenány ve 4 klinických studiích fáze III (n=538 žen) a byly vyhodnoceny minimálně jako možná související s léčbou přípravkem VELBIENNE.

Třída orgánových systémů MedDRA v. 8.0	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení hmotnosti
Psychiatrické poruchy		Deprese Mentální anorexie Agrese Somnolence Insomnie Nervozita Anorgasmie Snížení libida
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna Závratě Parestézie Hyperkineze

Cévní poruchy		Žilní trombóza (bolest nohou) Tromboflebitida Hypertenze Epistaxis
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Bolest břicha Průjem Zvracení Zácpa Flatulence Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest		Bolest žlučníku
Poruchy kůže a podkoží		Psoriáza Akné Pruritus Zvýšené pocení Suchá kůže
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Myalgie Křeče v nohou
Poruchy reprodukčního systému prsu	Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelné krvácení většinou vymizí během pokračující léčby) Bolest prsů Návaly	Poruchy endometria Vaginální kandidóza Dysmenorrhea Pruritus v oblasti genitálu
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		Generalizovaný edém/ edém tváře/ edém Únava

Rakovina prsu

Ženy užívající kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT po dobu delší než 5 let mají až 2 krát vyšší riziko diagnózy karcinomu prsu.

U uživatelů estrogenové HRT je toto riziko v porovnání s uživatelkami kombinovaných přípravků zásadně sníženo.

Míra rizika je závislá na délce léčby (viz bod 4.4).

Výsledky největší randomizované placebem kontrolované studie (WHI studie) a největší epidemiologické studie (MWS) jsou uvedeny níže.

Million Women studie – Odhad zvýšení rizika rakoviny prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Počet případů navíc na 1000 ne-uživatelů HRT po dobu 5 let*	Poměr rizik (RR) & 95%CI #	Počet případů navíc na 1000 uživatelů HRT po dobu 5 let (95% CI)
Pouze estrogenová HRT			
20-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Kombinovaná estrogen-progestagen HRT			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

* Dle výchozí incidence v rozvinutých zemích

#Celkový poměr rizika. Poměr rizika není konstantní, ale zvyšuje se s délkou užívání.

Poznámka: Jelikož incidence výskytu rakoviny prsu se v jednotlivých zemích EU liší, bude se proporcionalně lišit i počet případů diagnostikovaných navíc.

US WHI studie – Zvýšení rizika rakoviny prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik (RR) & 95%CI	Počet případů navíc na 1000 uživatelék HRT po dobu 5 let (95% CI)
Pouze estrogenová CEE			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0) *
CEE+MPA estrogen & progestagen¹			
50-79	14	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0-9)
CEE: konjugované koňské estrogény. MPA: medroxyprogesteron acetát * WHI studie u žen bez dělohy, které nevykazovaly zvýšené riziko rakoviny prsu ¹ Pokud byla analýza omezena na ženy, které neužívaly HRT před vstupem do studie, nebylo sledováno vyšší riziko během prvních 5 let léčby: po 5 letech bylo riziko vyšší než u neuvivatelék.			

Rakovina endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko rakoviny endometria u žen s dělohou neužívajících HRT je 5 případů na každých 1000 žen.

Užívání estrogenové HRT U žen s dělohou se vzhledem ke zvýšení rizika rakoviny endometria nedoporučuje (viz bod 4.4).

Podle údajů z epidemiologických studií je riziko výskytu rakoviny endometria závislé na trvání léčby estrogény a na jejich dávce, zvýšení je o 5 až 55 případů navíc na každých 1000 žen ve věku 50 až 65 let.

Přidání progesteronu k estrogenové léčbě po dobu alespoň 12 dnů v každém cyklu může toto riziko snížit. Ve studii MWI nezvýšilo 5 leté používání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HRT riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen-progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko venózního tromboembolismu

HRT je spojena s 1,3-3 násobným zvýšením relativního rizika rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), např. hluboká venózní trombóza nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v průběhu prvního roku užívání HRT než později (viz bod 4.4). Níže uvádíme výsledky WHI studií.

WHI studie – Odhad zvýšení rizika VTI po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik (RR) & 95%CI	Počet případů navíc na 1000 uživatelék HRT
Pouze perorální estrogény *			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 - 10)
Perorální kombinace estrogen-progestagen			

50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)
* Studie u žen bez dělohy			

Riziko onemocnění koronárních artérií

Riziko onemocnění koronárních artérií je u uživatelů kombinované estrogen-progestagenové HRT ve věku nad 60 let mírně zvýšeno (viz bod 4.4).

Mozková příhoda

Ženy užívající jak samostatný estrogen, tak estrogen-progestagen, mají až 1,5 krát vyšší relativní riziko ischemické mozkové příhody. Riziko krvácení do mozku se během používání HRT nezvyšuje.

Relativní riziko nezávisí na věku nebo délce používání, ale jelikož je bazální hladina rizika mozkové příhody silně závislá na věku, zvyšuje se obecně riziko mozkové příhody u uživatelů HRT s věkem (viz bod 4.4).

WHI studie – Odhad zvýšení rizika mozkové příhody* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik (RR) & 95%CI	Počet případů navíc na 1000 uživatelů HRT
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)
* nebylo diferencováno mezi mozkovou příhodou a krvácením do mozku			

V souvislosti s estrogen/progestagenovou léčbou byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura.
- Možná demence u žen nad 65 let (viz bod 4.4)

Podávání exogenních estrogenů u žen s hereditárním angioedémem může zhoršit jeho příznaky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity ukázaly, že i v případě neúmyslného příjmu několikanásobku terapeutické dávky se neočekává žádné riziko akutní toxicity. Předávkování může způsobit nauzeu a zvracení a u některých žen se může vyskytnout krvácení z vysazení. Není k dispozici specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogény, fixní kombinace, ATC kód: G03FA

Estradiol valerát: látka 17 β -estradiol, který je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. 1 mg estradiol valerátu odpovídá 0,76 mg 17 β -estradiolu. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

Dienogest: Dienogest je syntetický progestagen.

Jelikož estrogeny podporují růst endometria, zvyšují tak riziko hyperplázie a rakoviny endometria. Přidání progestagenu značně snižuje estrogenem indukované riziko hyperplázie endometria u žen, které neprodělaly hysterektomii.

Informace z klinických zkoušení

- Zmírnění příznaků nedostatku estrogenů a typu krvácení
 - Zmírnění menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby.
 - Amenorhea se vyskytla u 89% žen během 10-12 měsíců léčby.
 - Nepravidelné krvácení a/nebo špinění se vyskytlo u 27,1% žen během prvních 3 měsíců léčby a u 11% během 10-12 měsíců léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Estradiol valerát

Absorpce

Perorálně podaný estradiol valerát je kompletně absorbován. Štěpení na estradiol a kyselinu valerovou probíhá v průběhu absorpce střevní sliznicí, nebo v průběhu prvního průchodu jater.

Distribuce

V průběhu 24 hodin po perorálním podání estradiol valerátu 1 mg/dienogestu 2 mg byly pozorovány pouze pozvolna se měnící hladiny estradiolu v séru.

Estradiol se váže nespecificky na sérový albumin a specificky na SHBG. Pouze asi 1-2% z cirkulujícího estradiolu je přítomno jako volný steroid, 40-45% je vázáno na SHBG. Zdánlivý distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je přibližně 1 l / kg.

Biotransformace

Přírodní estradiol je metabolizován na estron a estriol. Kyselina valerová prochází velmi rychle metabolizací. Po perorálním podání je asi 3-6% dávky přímo biologicky dostupné jako estradiol.

Maximální sérové koncentrace estradiolu 21 pg / ml je dosaženo za 6 hodin po jednorázovém podání estradiol valerát 1 mg / dienogest 2 mg.

Eliminace

Poločas estradiolu je 20h. Jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí, jen asi 10% je vylučováno stolicí. Rovnovážný stav

Farmakokinetika estradiolu je ovlivněna hladinami SHBG. Po každodenním užívání tablet se zvýšily sérové koncentrace 2,2 násobně a rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4-7 dnech léčby. Maximální a průměrné koncentrace estradiolu v séru v ustáleném stavu jsou 21 pg / ml, 43 pg / ml resp. 33 pg / ml.

- Dienogest

Absorpce

Perorálně podaný dienogest je rychle a téměř kompletně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 49 ng/ml je dosaženo za 1,5 hod po podání jednotlivé dávky estradiol valerát 1 mg / dienogest 2 mg. Biologická dostupnost je asi 91%. Farmakokinetika dienogestu je dávkově proporcionalní v rozsahu dávky 1-8 mg.

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný

steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Distribuční objem (Vd/F)dienogestu u postmenopauzálních žen je 51 l.

Biotransformace

Dienogest je téměř kompletně metabolizován známými způsoby metabolismu steroidů (hydroxylace, konjugace), přičemž tvoří endokrinologicky neaktivní metabolity. Tyto metabolity jsou z plazmy rychle eliminovány, takže vedle nezměněného dienogestu nelze v lidské plazmě detekovat žádné významné množství metabolitů. Rychlost metabolické clearance ze séra Cl/F je 55 ml/min.

Eliminace

Po podání estradiol valerát 1 mg / dienogest 2 mg má dienogest u postmenopauzálních žen poločas 10,5 hodin. Po perorálním podání 0,1 mg/kg je dienogest vylučován ve formě metabolitů močí a stolicí v poměru 3:1. Poločas vylučování metabolitů močí je 14 hodin. Po perorálním podání je zhruba 86% podané dávky eliminováno během 6 dnů, velká část je vyloučena během prvních 24 hodin, a to zejména močí.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Po užití denní dávky se zvyšuje sérová hladina přibližně 1,3 krát a dosahuje rovnovážného stavu po užití asi 3-4 denních dávek. Farmakokinetika dienogestu po opakovaném podání estradiol valerátu 1 mg/dienogestu 2 mg může být předpovězena z farmakokinetiky jedné dávky. Maximální a průměrná koncentrace DNG séru v ustáleném stavu je 9 ng / ml, 60 ng / ml resp. 25 ng / ml.

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou pro přípravek VELBIENNE k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Estradiol: Profil toxicity estradiolu je dobře znám. Nejsou k dispozici žádná další preklinická data důležitá pro preskripci, která by rozšiřovala informace uvedené v jiných částech SPC.

Dienogest: Preklinická data založená na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity po jednotlivé dávce toxicity po opakovaném podání, studiích genotoxicity, reprodukční toxicity a karcinogenního potenciálu neodhalila žádná zvláštní rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon K30
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Polyvinyl alkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol3350
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení:

28 potahovaných tablet

3x 28 potahovaných tablet

6x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Magyarország Kft., Fő u. 14-18. 2. Em., H-1011 Budapešť, Maďarsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

56/326/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.9.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.3.2016