

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Velbienne 2 mg/1 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje: 2,0 mg dienogestu a 1,0 mg estradiol-valerátu (odpovídá 0,764 mg estradiolu)

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 58,22 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

##### Dávkování

##### Jak začít užívat přípravek **Velbienne**

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 kontinuálního HRT režimu mají začít s léčbou den po ukončení předchozího režimu.

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

##### Dávkování

Jedna tableta denně. Jeden blistr obsahuje tablety pro 28denní cyklus léčby.

##### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se má spolknout celá a zapít trochou tekutiny. Léčba je kontinuální, což znamená, že nové balení se začne užívat ihned po předchozím bez pauzy. Tablety se mají užívat každý den, pokud možno ve stejnou dobu. V případě, že si pacientka zapomene vzít tabletu, má ji užít co nejdříve poté, co si to uvědomí. Pokud již uplynulo více než 24 hodin od doby, kdy byla užita poslední tableta, nemá se užívat žádná tableta navíc. V případě, že si pacientka zapomene vzít několik tablet, může se vyskytnout krvácení.

K zahájení a pokračování léčby postmenopauzálních symptomů je nutné použít nejnižší účinnou dávku po co nejkratší možnou dobu (viz také bod 4.4).

## Další informace pro zvláštní populace pacientek

### Pediatrická populace

Přípravek Velbienne je kontraindikován u dětí a dospívajících.

### Starší pacientky

Neexistují údaje ukazující na nutnost úpravy dávky u starších pacientek. Ženy ve věku 65 let a starší viz bod 4.4.

### Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Velbienne nebyl specificky studován u pacientek s poruchou funkce jater. Přípravek Velbienne je kontraindikován u žen s těžkými jaterními onemocněními (viz bod 4.3).

### Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Velbienne nebyl specificky studován u pacientek s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje neukazují na nutnost úpravy dávky u této populace pacientek.

## **4.3 Kontraindikace**

- Známý, v minulosti prodělaný nebo suspektní karcinom prsu;
- Známé nebo suspektní estrogen-dependentní maligní tumory (např. karcinom endometria);
- Nediagnostikované krvácení z genitálií;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- V minulosti prodělaný nebo současný žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- Známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S, nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- Aktivní nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní jaterní onemocnění nebo toto onemocnění v anamnéze, dokud nedojde k normalizaci testů jaterních funkcí;
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfyrie

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

K léčbě postmenopauzálních symptomů má být užívání HRT zahájeno u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech má být pečlivě posouzeno riziko a prospěch léčby minimálně jedenkrát za rok a HRT má pokračovat pouze v případě, pokud prospěch převažuje nad rizikem.

Důkazy 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/další sledování

Před zahájením nebo obnovením HRT je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánevního dna a prsů) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, frekvence a povaha vyšetření mají být individuálně přizpůsobeny dané ženě. Ženy mají být poučeny, jaké změny v prsou mají hlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz odstavec „Karcinom prsu“ níže). Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, mají být prováděna podle

současně platných screeningových postupů přizpůsobených klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

#### Stavy vyžadující zvláštní dohled

Pokud je přítomen jakýkoliv ze stavů uvedených níže, nebo se objevil v minulosti, případně se zhoršil během těhotenství nebo předchází hormonální léčby, je třeba pacientku pečlivě sledovat. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou vyskytnout opakovaně nebo se mohou zhoršit během léčby přípravkem **Velbienne**, jde zejména o tyto zdravotní problémy:

- Leiomyomy (děložní fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory tromboembolických poruch (viz níže)
- Rizikové faktory vzniku estrogen-dependentních tumorů, např. první stupeň dědičnosti pro rakovinu prsu
- Hypertenze
- Jaterní poruchy (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s vaskulárním poškozením nebo bez něj
- Cholelithiáza
- Migréna nebo (závažná) bolest hlavy
- Systémový lupus erythematos
- Hyperplazie endometria v anamnéze (viz níže)
- Epilepsie
- Astma
- Otokleróza

#### Důvody pro okamžité ukončení léčby

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

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

#### Hyperplazie a karcinom endometria

- U žen s intaktní dělohou je při podávání samotných estrogenů po delší dobu zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Udávané zvýšení rizika karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů je v porovnání s ženami, které tuto terapii neužívají, 2 až 12násobné v závislosti na délce léčby a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby přetrvává riziko po dobu minimálně 10 let.
- Přidání gestagenu po dobu nejméně 12 dní v 28denním cyklu, nebo kontinuální podávání kombinované léčby estrogeny a progestageny brání u žen, které neprodělaly hysterektomii, nadměrnému riziku, ke kterému dochází při léčbě samotnými estrogeny.
- 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, má být vyšetřena příčina, což může zahrnovat i biopsii endometria k vyloučení endometriální malignity.

#### Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

#### Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

### Léčba samotnými estrogény

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

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

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

### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogenu a progestagenu. 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 1,3-3násobným zvýšením rizika rozvoje venózního tromboembolismu (VTE), to je hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobněji v průběhu prvního roku užívání HRT než později (viz bod 4.8).
- Pacientky s trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE a HRT může přispívat k tomuto riziku. HRT je proto u těchto pacientek kontraindikována (viz bod 4.3).
- Mezi obecně uznávané rizikové faktory pro VTE patří užívání estrogenu, vyšší věk, větší chirurgický výkon, déletrvající imobilizace, obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/doba po porodu, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorová onemocnění. 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 má 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 trombofilní porucha u členů rodiny, nebo pokud je tato porucha závažná (např. deficit antitrombinu, deficit proteinu S nebo C, nebo jejich kombinace), pak je HRT kontraindikována.
- Ženy, které již užívají chronickou antikoagulační léčbu, vyžadují pečlivé posouzení poměru prospěchu/rizika 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).

### Ischemická choroba srdeční (CAD - coronary artery disease)

Randomizované kontrolované studie neposkytly důkaz ochrany proti infarktu u žen s existující ischemickou chorobou srdeční nebo bez ní, které užívaly kombinaci estrogenu a progestagenu, nebo pouze samotné estrogenu.

#### *Kombinovaná estrogen-progestagenová léčba*

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

#### *Léčba samotnými estrogeny*

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

#### Ischemická mozková příhoda

Kombinovaná terapie estrogenem a progestagenem a terapie obsahující pouze estrogen jsou spojovány až s 1,5krát vyšším rizikem ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se s věkem ani dobou od nástupu menopauzy nemění. Protože je výchozí riziko mozkové příhody silně závislé na věku, zvyšuje se obecně riziko mozkové příhody u uživatelů HRT s věkem (viz bod 4.8).

#### Další stavy

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, proto mají být pacientky se srdeční nebo renální dysfunkcí 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 hypertriacylglycerolemii mají být během estrogenové substituční nebo hormonální substituční léčby pečlivě sledovány, protože byly zaznamenány vzácné případy výrazného zvýšení plasmatických hladin triacylglycerolů během léčby estrogeny, které vedly ke vzniku pankreatitidy.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Estrogeny zvyšují hladinu vazebného globulinu pro thyroxin (thyroid binding globulin –TBG), což vede ke zvýšení celkové hladiny hormonů štítné žlázy v oběhu měřené jódem vázaným na proteiny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr T3 se snižuje, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volných hormonů T4 a T3 jsou nezměněny. Ostatní vazebné proteiny v séru mohou být zvýšené, např. kortikosteroidy vázající globulin (CBG), pohlavní hormony vázající globulin (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů nebo pohlavních hormonů v oběhu. Koncentrace volných hormonů nebo biologicky aktivních hormonů jsou nezměněny. Ostatní plasmatické proteiny mohou být zvýšené (angiotensinogen/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Existují určité důkazy o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinované přípravky nebo přípravky obsahující jen estrogen po 65. roce života.

#### Zvýšení hladiny ALT

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem, pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogenu než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a

dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem. Viz bod 4.5.

#### Přípravek obsahuje laktózu

Tablety obsahují laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: Aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány informace souběžně užívaných léků.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Velbienne

*Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snížení účinnosti v důsledku enzymové indukce), např.:* Metabolismus estrogenu a dienogestu může být zvýšen při současném použití látek, o kterých je známo, že indukují enzymy metabolizující léčiva, konkrétně enzymy cytochromu P450 jako např. některá antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a dienogestu vést ke sníženému účinku a ke změnám v profilu děložního krvácení.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

#### *Látky s variabilními účinky na clearance pohlavních hormonů:*

Při současném užívání pohlavních hormonů mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo dienogestu nebo obou. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení.

#### *Látky snižující clearance pohlavních hormonů (enzymové inhibitory):*

Silné a středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klaritromycin, erytromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva (džus) mohou vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu, dienogestu nebo obou.

#### Účinky HRT s estrogény na jiné léčivé přípravky

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogény byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukcí glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Přestože potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

#### Farmakodynamické interakce

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC. Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC.

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem (viz bod 4.4).

#### Jiné formy interakce

##### Laboratorní vyšetření

Užívání pohlavních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot. Další informace viz bod 4.4 „Další stav“.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Přípravek **Velbienne** není během těhotenství indikován. Pokud dojde k otěhotnění během užívání přípravku **Velbienne**, léčba se má okamžitě ukončit.

Pro dienogest nejsou k dispozici žádné údaje z exponovaných těhotenství. Studie na zvířatech neukázaly žádnou reprodukční toxicitu, která by mohla být vztažena ke gestagennímu účinku dienogestu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Výsledky většiny dosavadních epidemiologických studií relevantních z hlediska neúmyslné expozice plodu estrogen-progestagenové kombinací neukazují na teratogenní ani fetotoxický účinek.

### Kojení

Přípravek **Velbienne** není indikován v období kojení.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů dienogestu 2 mg/estradiol valerátu 1 mg nebyly pozorovány účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka uvedená níže (třída orgánových systémů dle MedDRA v. 8.0) uvádí frekvence nežádoucích účinků dienogestu 2 mg/estradiol valerátu 1 mg. Frekvence jsou založeny na frekvencích výskytu nežádoucích účinků, které byly zaznamenány ve 4 klinických studiích fáze III (n=538 žen) a byly vyhodnoceny minimálně jako možná související s léčbou dienogestem 2 mg/estradiol valerátem 1 mg.

Třída orgánových systémů MedDRA v. 8.0	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy		Deprese

		Mentální anorexie Agresivita Somnolence Insomnie Nervozita Anorgasmie Snížení libida
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna Závrať Parestezie Hyperkineze
Cévní poruchy		Žilní trombóza (bolest nohou) Tromboflebitida Hypertenze Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Bolest břicha Průjem Zvracení Zácpa Flatulence Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest		Bolest žlučníku
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Psoriáza Akné Pruritus Zvýšené pocení Suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie Křeče dolních končetin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Děložní/vaginální krvácení včetně špinění (nepravidelné krvácení většinou vymizí během pokračující léčby) Bolest prsů Návaly horka	Poruchy endometria Vaginální kandidóza Dysmenorea Pruritus v oblasti genitálu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Generalizovaný edém/ edém obličeje/ edém Únava

#### Riziko karcinomu prsu

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

Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen.

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

Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

#### **Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií**

### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	13,3	1,6	8,0
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ).			
Poznámka: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

### Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50-59 let)*	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
<b>HRT obsahující samotný estrogen</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombinace estrogen-progestagen</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m <sup>2</sup> ).			
Poznámka: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

### US WHI studie – dodatečné riziko karcinomu prsu po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem v pětiletém období	Poměr rizik (RR) a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95% CI)
<b>CEE obsahující samotný estrogen</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
<b>CEE+MPA estrogen-progestagen<sup>1</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE: konjugované koňské estrogény. MPA: medroxiprogesteron-acetát			
* WHI studie u žen bez dělohy, které nevykazovaly zvýšené riziko karcinomu prsu			

<sup>1</sup> Pokud byla analýza omezena na ženy, které neužívaly HRT před vstupem do studie, nebylo shledáno vyšší riziko během prvních 5 let léčby: po 5 letech bylo riziko vyšší než u neuvivatelék.

#### Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu 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 karcinomu endometria nedoporučuje (viz bod 4.4).

Podle údajů z epidemiologických studií je riziko výskytu karcinomu endometria závislé na trvání léčby estrogeny 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 MWS nezvýšilo 5leté používání kombinované (sekvenční nebo kontinuální) HRT riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

#### Karcinom ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogenu a progestagenu 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 uživatelék. 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 1,3-3násobným 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.

#### **Studie WHI – Dodatečné riziko VTE po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik (RR) a 95% CI	Počet případů navíc na 1000 uživatelék HRT
<b>Pouze perorální estrogeny *</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Perorální kombinace estrogenu a progestagenu</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* Studie u žen bez dělohy			

#### Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční je u uživatelék kombinované estrogen-progestagenové HRT ve věku nad 60 let mírně zvýšeno (viz bod 4.4).

### Riziko ischemické mozkové příhody

Ženy užívající jak samostatný estrogen, tak terapii estrogenem+progestagenem, mají až 1,5krát vyšší relativní riziko ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během používání HRT nezvyšuje.

Relativní riziko nezávisí na věku nebo délce používání, ale protože je základní riziko silně závislé na věku, zvyšuje se obecně riziko mozkové příhody u uživatelék HRT s věkem (viz bod 4.4).

### **WHI studie – Dodatečné riziko ischemické mozkové příhody\* po 5 letech užívání**

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen v rameni s placebem po dobu 5 let	Poměr rizik (RR) a 95% CI	Počet případů navíc na 1000 uživatelék HRT (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
* nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou			

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

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: 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 webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

### **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: gestageny a estrogény, fixní kombinace, ATC kód: G03FA

**Estradiol-valerát:**

Léčivá látka, syntetický 17 $\beta$ -estradiol, který je chemicky i biologicky identický s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje úbytek tvorby estrogenů u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy.

**Dienogest:**

Léčivá látka je derivátem nortestosteronu s 10-30 krát nižší in-vitro afinitou k progesteronovému receptoru než jiné syntetické progestageny. In-vivo údaje u zvířat prokázaly silnou progestagenní aktivitu. Dienogest nemá in-vivo žádnou významnou androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní aktivitu.

Jelikož estrogény podporují růst endometria, zvyšují tak riziko hyperplazie a karcinomu endometria. Přidání gestagenu značně snižuje estrogenem indukované riziko hyperplazie endometria u žen bez hysterektomie.

#### Informace z klinických hodnocení

- 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 úplně absorbován. Štěpení na estradiol a kyselinu valerovou probíhá v průběhu absorpce střevní sliznicí, nebo v průběhu prvního průchodu jater.

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

### **Distribuce**

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**

Štěpením na estradiol a kyselinu valerovou vzniká přirozený estradiol a jeho metabolity estron a estriol. Kyselina valerová prochází velmi rychle metabolizací. Po perorálním podání je asi 3-6 % dávky přímo biologicky dostupné jako estradiol.

### **Eliminace**

Plazmatický poločas cirkulujícího estradiolu je asi 90 minut. Po perorálním podání se však situace liší. Vzhledem k velkému množství cirkulujících estrogensulfátů a glukuronidů a enterohepatální recirkulaci představuje terminální poločas estradiolu po perorálním podání složený parametr, který je závislý na všech těchto procesech a pohybuje se v rozmezí asi 13-20 h. Jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí, jen asi 10 % je vylučováno stolicí.

### **Rovnovážný stav**

Po každodenním užívání tablet se zvýšily sérové koncentrace 2,2násobně 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. Farmakokinetika estradiolu je ovlivněna hladinami SHBG.

- 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 proporcionální 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), zejména CYP3A4. Farmakologicky neaktivní metabolity se rychle vylučují, což vede ke stavu, kdy je dienogest hlavní frakci v plazmě, což představuje přibližně 50 % cirkulujících sloučenin odvozených od dienogestu. Celková clearance po intravenózním podání 3H-dienogestu byla vypočtena na 5,1 l/h.

#### **Eliminace**

Po podání estradiol-valerátu 1 mg/dienogestu 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 1,3krát 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 odhadnuta z farmakokinetiky jedné dávky. Maximální a průměrná koncentrace DNG v séru v ustáleném stavu je přibližně 10 ng/ml, 63 ng/ml resp. 25 ng/ml.

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG.

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou pro dienogest 2 mg/estradiol-valerát 1 mg k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Dienogest: Preklinická data založená na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity po jednotlivé dávce toxicity po opakovaném podání, studiích genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity 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 (E1201)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E553b)

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 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 obsahující 28, 3 x 28 nebo 6 x 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 Czech s.r.o., Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4 – Michle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/396/19-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

7. 4. 2020/29. 4. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 9. 2025