

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velbienne mini, 1 mg + 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera: 1,0 mg estradiolu walerianianu (co odpowiada 0,764 mg estradiolu) i 2,0 mg dienogestu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 58,22 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnoróżowe okrągłe tabletki o średnicy ok. 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów wywołanych niedoborem estrogenu u kobiet będących ponad 1 rok po menopauzie.

Doświadczenie dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak rozpocząć stosowanie produktu Velbienne mini 1 mg/2 mg

Kobiety, które dotąd nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą, złożoną HTZ, mogą rozpocząć leczenie w dowolnym momencie.

Kobiety, które dotychczas stosowały ciągłą, sekwencyjną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu poprzedniego cyklu.

Kobiety, które dotychczas stosowały cykliczną HTZ powinny rozpocząć leczenie w następnym dniu po zakończeniu cyklu bez leczenia.

Jedna tabletki na dobę. Liczba tabletek w każdym blisterze wystarcza na 28 dni leczenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości i popijać płynem. Leczenie jest ciągłe, co oznacza, że nie stosuje się przerwy przed rozpoczęciem następnego opakowania. Zaleca się, by tabletki przyjmować codziennie o tej samej porze. Jeżeli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, powinna ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło więcej niż 24 godziny, nie ma potrzeby

przyjmowania zapomnianej tabletki. W przypadku pominięcia kilku tabletek może wystąpić krwawienie z dróg rodnych.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz także punkt 4.4).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Velbienne mini nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych sugerujących konieczność dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Stosowanie u kobiet w wieku 65 lat i starszych, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Velbienne mini u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Velbienne mini jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Velbienne mini u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawkowania w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

- Rak piersi w wywiadzie, rozpoznany lub podejrzewany;
- Rozpoznane lub podejrzewane złośliwe nowotwory estrogenozależne (np. rak błony śluzowej trzonu macicy);
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie;
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy;
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) występująca aktualnie lub w przeszłości;
- Rozpoznana trombofilia (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny (patrz punkt 4.4));
- Czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż wyniki testów czynnościowych wątroby powrócą do normy;
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy co najmniej raz w roku dokonywać starannej oceny ryzyka i korzyści, a HTZ można kontynuować dopóki korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w przypadku przedwczesnej menopauzy są ograniczone, jednakże ze względu na mniejsze ryzyko bezwzględne, stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ u młodszych kobiet może wypaść korzystniej niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub ponownym wprowadzeniem HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie lekarskie (także narządów miednicy mniejszej i piersi) powinno być ukierunkowane na dane z wywiadu oraz przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu. W czasie leczenia zalecane są okresowe badania kontrolne. Częstość i charakter tych badań powinny być ustalone indywidualnie dla każdej kobiety. Kobiety należy pouczyć jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać swojemu lekarzowi lub pielęgniarce (patrz podpunkt „Rak piersi” poniżej). Badania dodatkowe, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, należy zlecać zgodnie z aktualnie przyjętymi regułami badań przesiewowych, modyfikując je zależnie od indywidualnych potrzeb medycznych.

Stany wymagające nadzoru

Jeśli którykolwiek z poniższych stanów występuje obecnie, występował w przeszłości i (lub) uległ pogorszeniu podczas ciąży albo uprzedniej terapii hormonalnej, należy ściśle nadzorować pacjentkę. Należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem Velbienne mini może dojść do nawrotów lub zaostrzenia stanów klinicznych, szczególnie takich jak:

- Mięśniaki macicy lub endometrioza
- Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz dalej)
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych 1. stopnia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby)
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez powikłań naczyniowych
- Kamica żółciowa
- Migrena lub (nasilone) bóle głowy
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz dalej)
- Padaczka
- Astma
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia:

Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek przeciwwskazania oraz w przypadku wystąpienia:

- Żółtaczkę lub pogorszenia czynności wątroby,
- Znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego,
- Pojawienia się bólów głowy typu migrenowego,
- Ciąży.

Hiperplazja i rak błony śluzowej trzonu macicy

- U kobiet z zachowaną macicą długotrwałe przyjmowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej trzonu macicy. Powyższy wzrost ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy jest od 2- do 12-krotnie większy w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ i zależy od czasu trwania leczenia oraz dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia podwyższone ryzyko może utrzymywać się jeszcze przez co najmniej 10 lat.
- Dodanie progestagenu cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu, cykl 28-dniowy lub stosowanie ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zapobiega podwyższeniu ryzyka związanego ze stosowaniem samych estrogenów w HTZ u kobiet z zachowaną macicą.
- W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia. Jeżeli objawy te wystąpią po pewnym czasie trwania terapii lub po jej przerwaniu, należy zbadać przyczynę tego zaburzenia, przeprowadzając na przykład biopsję endometrium, celem wykluczenia nowotworu złośliwego błony śluzowej trzonu macicy.

Rak piersi

Wszystkie dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ

zawierające skojarzenie estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach (patrz punkt 4.8).

Estrogenowa HTZ

W badaniu WHI nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących estrogenową HTZ. W badaniach obserwacyjnych zgłaszano niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi, które jest mniejsze od obserwowanego u kobiet stosujących produkty złożone estrogenowo-progestagenowe (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, a zwłaszcza złożone produkty estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość obrazów mammograficznych, co może mieć negatywny wpływ na wykrycie raka piersi.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa

- HTZ jest związana z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie ŻChZZ jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później (patrz punkt 4.8).
- Pacjentki z potwierdzonymi skłonnościami do trombofilii są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, przy czym HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. HTZ u tych pacjentek jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).
- Do ogólnie znanych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ należą: stosowanie estrogenów, zaawansowany wiek, rozległe operacje, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI > 30 kg/m²), ciąża i okres po urodzeniu dziecka, toczeń rumieniowaty układowy i rak. Nie ma zgodności co do ewentualnej roli żyłakowatości w ŻChZZ. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów po przebytej operacji, należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie ŻChZZ. W przypadku dłuższego unieruchomienia przewidywanego po planowanej operacji, należy rozważyć czasowe przerwanie HTZ 4 do 6 tygodni wcześniej. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż od momentu odzyskania pełnej sprawności ruchowej przez pacjentkę.
- Kobietom, które dotychczas same nie chorowały na ŻChZZ, lecz choroba ta wystąpiła u ich bliskich krewnych w młodym wieku, można zaproponować badanie przesiewowe, mając na uwadze ograniczenia takiego badania (w badaniu przesiewowym wykrywano są tylko niektóre zaburzenia prowadzące do zakrzepicy).
W przypadku wykrycia zaburzeń wskazujących na skłonność do zakrzepicy powiązanych z występowaniem zakrzepów u bliskich krewnych lub gdy zaburzenia te są ciężkie (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny lub kombinacja tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

- W przypadku kobiet stale przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem HTZ.
- Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się ŻChZZ, produkt należy odstawić. Pacjentki należy pouczyć, by w razie wystąpienia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku podudzia, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności) natychmiast skontaktowały się z lekarzem.

Choroba wieńcowa

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły, że stosowanie estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej HTZ u kobiet z chorobą wieńcową lub kobiet, u których ona nie występuje, chroni przed zawałem serca.

Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ

Względne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej podczas stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie podwyższone. Jako że wyjściowe bezwzględne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest w dużym stopniu związane z wiekiem, liczba dodatkowych przypadków jej wystąpienia spowodowanych stosowaniem estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest bardzo mała, lecz będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

Estrogenowa HTZ

Dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej u kobiet po przebytej histerektomii stosujących estrogenową HTZ.

Niedokrwienny udar mózgu

Stosowanie złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej lub wyłącznie estrogenowej wiąże się z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu. Względne ryzyko nie zmienia się wraz z wiekiem ani z czasem, jaki upłynął od menopauzy. Wyjściowe ryzyko udaru jest jednak w znacznym stopniu uzależnione od wieku, zatem całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów, stąd też pacjentki z niewydolnością serca lub nerek wymagają uważnej obserwacji. Pacjentki ze schyłkową niewydolnością nerek powinny znajdować się pod ścisłą obserwacją ze względu na ryzyko wystąpienia zwiększenia stężenia składników czynnych walerianianu estradiolu i dienogestu.
- Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicerydemią powinny być uważnie obserwowane w trakcie terapii zastępczej estrogenami lub innej hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ zgłaszano rzadko przypadki, w których znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu prowadziło do zapalenia trzustki po zastosowaniu terapii estrogenami.
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości tyroksyny w krwiobiegu, które można stwierdzić za pomocą pomiaru stężenia jodu związanego z białkiem (PBI), stężenia T4 (za pomocą metody kolumnowej lub radioimmunologicznej) i stężenia T3 (za pomocą metody radioimmunologicznej). Wychwył wolnego T3 zostaje zmniejszony, wskazując na zwiększenie stężenia TBG. Stężenia wolnego T4 i wolnego T3 pozostają bez zmian. Może nastąpić zwiększenie stężenia innych białek wiążących osocza, np. globuliny wiążącej kortyzol (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc odpowiednio do zwiększonego stężenia kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych i biologicznie czynnych hormonów pozostają bez zmian. Stężenia innych białek osocza mogą zwiększyć się (angiotensynogen, substrat reniny, alfa-I-antytrypsyna, ceruloplazmina).

- Stosowanie HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko otępienia u kobiet rozpoczynających terapię ciągłą złożoną lub estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z dasabuwirem, większe niż 5-krotne zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) powyżej górnej granicy normy (ang. *upper limit of normal*, ULN), występowało istotnie statystycznie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol takie, jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych produktem leczniczym zawierającym glekaprewir/pibrentaswir, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol takie, jak złożone hormonalne leki antykoncepcyjne. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, częstość występowania zwiększania aktywności AlAT była podobna do częstości u kobiet nieotrzymujących estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących kobiet przyjmujących inne estrogeny niż etynyloestardiol, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dasabuwirem lub bez niego, a także z produktami leczniczymi zawierającymi glecaprewir/pibrentaswir. Patrz punkt 4.5.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w celu zidentyfikowania możliwych interakcji:

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Velbienne mini

Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszona skuteczność w wyniku indukcji aktywności enzymów), np.:

Metabolizm estrogenu i dienogestu może ulec nasileniu pod wpływem jednoczesnego stosowania substancji nasilających aktywność enzymów metabolizujących leki, w szczególności enzymów cytochromu P-450. Do takich substancji należą leki przeciwdrgawkowe (np. barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina) i leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) oraz prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramant i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Pod względem klinicznym, wzmożony metabolizm estrogenu i dienogestu może doprowadzić do osłabienia działania tych hormonów i zmian charakteru krwawień z dróg rodnych.

Indukcja aktywności enzymów może być obserwowana już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. Indukcja enzymów może utrzymywać się przez ok. 4 tygodnie od zakończenia leczenia.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych:

Wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu lub dienogestu, lub obu hormonów w osoczu, jeśli stosowane są jednocześnie z hormonami płciowymi. W niektórych przypadkach, rezultat tych zmian może być istotny klinicznie.

W związku z tym, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych przeciw HIV/HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji oraz ewentualnych zaleceń z nimi związanych.

Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne):

Silne i umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze należące do grupy azoli (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia estrogenów lub dienogestu, lub obu tych hormonów w osoczu.

Wpływ estrogenowej HTZ na inne produkty lecznicze

Wykazano, że stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych, zawierających estrogeny jednocześnie z lamotryginą prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu, w wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to prowadzić do zmniejszenia kontroli napadów drgawkowych. Nie badano interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, jednak oczekuje się istnienia podobnej interakcji, która może prowadzić do pogorszenia kontroli napadów drgawkowych u kobiet przyjmujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Interakcje farmakodynamiczne

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir z dasabuwirem lub bez niego, większe niż 5-krotne zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) powyżej górnej granicy normy (ang. *upper limit of normal*, ULN), występowało istotnie statystycznie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiał takie, jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiał, takie jak estradiol, częstość występowania zwiększania aktywności AlAT była podobna do częstości u kobiet nieotrzymujących estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących kobiet przyjmujących inne estrogeny niż etynyloestradiał, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir z dasabuwirem lub bez niego, a także z produktami leczniczymi zawierającymi glecaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.4).

Inne rodzaje interakcji

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów płciowych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośników) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcji lipidowych/lipoproteinowych, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm laboratoryjnych. Więcej informacji, patrz punkt 4.4 „Inne stany”.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Velbienne mini nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. Jeśli w trakcie leczenia produktem Velbienne mini pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast odstawić produkt.

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu stosowania dienogestu na ciążę. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozmnażanie, co może być związane z progestagenowym działaniem dienogestu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nad przypadkową ekspozycją płodu na połączenie estrogenów i progestagenów innych niż dienogest nie wykazują działania teratogenne lub fetotoksyczne.

Karmienie piersią

Produkt Velbienne mini nie jest wskazany w czasie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano wpływu produktu leczniczego Velbienne mini na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane produktu Velbienne mini uporządkowane według układów i narządów zgodnie z nomenklaturą MedDRA (System Organ Class MedDRA v. 8.0). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z czterech badań klinicznych fazy III (n = 538 kobiet); ich związek z leczeniem produktem Velbienne mini uznano za co najmniej możliwy.

<u>Klasyfikacja wg układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA v. 8.0</u>	<u>Często</u> <u>≥ 1/100, < 1/10</u>	<u>Niezbyt często</u> <u>≥ 1/1,000, < 1/100</u>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		Depresja Jadłowstręt Agresja Senność Bezsenna Nerwowość Anorgazmia Zmniejszone libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena Zawroty głowy Parestezje Hiperkinezje
Zaburzenia naczyń		Zakrzepica żylna (ból kończyn dolnych) Zakrzepowe zapalenie żył Nadciśnienie Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha Biegunka Wymioty Zaparcia Wzdęcia Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Ból pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łuszczyca Trądzik Świąd Nasilone pocenie się Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej tkanki łącznej		Ból mięśni Skurcze w kończynach dolnych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z macicy, pochwy, w tym plamienie (nieregularne krwawienia na ogół ustępują podczas stałej terapii) Ból piersi Uderzenia gorąca	Nieprawidłowości w obrębie bony śluzowej trzonu macicy Kandydoza pochwy Bolesne miesiączkowanie Świad narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uogólniony obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęki, zmęczenie

Ryzyko raka piersi

Wykazano, że u kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat, ryzyko zdiagnozowania raka piersi wzrasta 2-krotnie.

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (badanie WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań epidemiologicznych przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych – oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w ciągu 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie przeciętnej zapadalności w Anglii w latach 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²) Uwaga: W związku z różnicami w zapadalności w poszczególnych krajach Unii Europejskiej, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 10 lat (50-59 lat) *	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w latach 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²) Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi również będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Badania US WHI - dodatkowe ryzyko wystąpienia raka piersi po 5 latach stosowania

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Liczba dodatkowych przypadków na 1000 kobiet stosujących HTZ w ciągu 5 lat (95% CI)
Estrogenowa HTZ (CEE)			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,)	-4 (-6 – 0) *
Złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ (CEE+MPA)¹			
50 – 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 – 9)
CEE: skoniugowane estrogeny końskie. MPA: octan medroksyprogesteronu * Badanie WHI przeprowadzone u kobiet po histerektomii, które nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi. ¹ Po zawężeniu analizy do danych pochodzących od kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zachorowania w ciągu pierwszych 5-ciu lat leczenia. Po 5-ciu latach stosowania HTZ ryzyko zachorowania było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ.			

Ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety po menopauzie z zachowaną macicą

U kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ, ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy wynosi około 5 na każde 1000 kobiet.

U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy (patrz punkt 4.4).

W zależności od czasu trwania terapii estrogenowej oraz dawki estrogenu, wzrost ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy w badaniach epidemiologicznych to pomiędzy 5 a 55 dodatkowych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Włączenie progestagenu do terapii estrogenowej przez przynajmniej 12 dni cyklu może zapobiec wzrostowi ryzyka. Według badania MWS, pięcioletnie stosowanie złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyka rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy (RR 1,0 (0,8 – 1,2)).

Rak jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny i lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3 – 3 krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie przypadków zakrzepicy jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej (patrz punkt 4.4). Poniżej przedstawiono wyniki badań WHI.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia VTE przy ponad 5-letnim stosowaniu HTZ

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ (95% CI)
Doustna estrogenowa HTZ*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Złożona, doustna estrogenowo-progestagenowa HTZ			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
* Badanie przeprowadzone u kobiet po histerektomii			

Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej

U pacjentek po 60-tym roku życia stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest nieznacznie podwyższone (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Stosowanie estrogenowej lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym wzrostem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Podczas stosowania HTZ nie obserwuje się wzrostu ryzyka udaru krwotocznego.

Ryzyko względne nie jest uzależnione od wieku ani od czasu trwania terapii, jednak ryzyko wyjściowe jest w znacznym stopniu uzależnione od wieku, zatem całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* w ciągu 5 lat stosowania HTZ

Wiek (lata)	Liczba przypadków na 1000 kobiet przyjmujących placebo w ciągu 5 lat	Stosunek ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ (95% CI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Nie rozróżniano udaru niedokrwiennego od udaru krwotocznego			

Inne działania niepożądane, zgłaszane w związku z leczeniem estrogenowo-progestagenowym:

- Choroby pęcherzyka żółciowego
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyńniowa.
- Przypuszczalne otępienie u kobiet powyżej 65 roku życia (patrz punkt 4.4).

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, egzogenne estrogeny mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222, Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej wskazują, że nawet w przypadku przypadkowego przyjęcia wielokrotności dawki leczniczej, nie należy spodziewać się ryzyka wystąpienia ostrej toksyczności. Na skutek przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty, a u niektórych kobiet krwawienie z odstawienia. Nie ma specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone; kod ATC: G03F A15

Estradiolu walerianian

Substancja czynna, syntetyczny 17β -estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczna z endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje on braki w wytwarzaniu estrogenu w okresie menopauzy i łagodzi objawy w jej przebiegu.

Dienogest

Substancją czynną jest pochodna nortestosteronu, wykazująca *in vitro* powinowactwo do receptora progesteronu 10-30 razy mniejsze w porównaniu z innymi syntetycznymi progestagenami. Dane z badań *in vivo* na zwierzętach wykazały silną aktywność progestagennej. W badaniach *in vivo*, dienogest nie wykazuje znaczącej aktywności androgennej, mineralokortykosteroidowej ani glukokortykoidowej.

Estrogeny wzmagają wzrost endometrium, dlatego stosowanie ich bez dodatku progestagenów zwiększa ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Dodatkowe zastosowanie progestagenów znacznie zmniejsza powodowane przez estrogen ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Wyniki badań klinicznych

- Złagodzenie objawów menopauzalnych osiągnęto podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.
- Brak cyklicznych krwawień obserwowano u 89% kobiet w 10 – 12 miesiącu leczenia.
Krwawienia śródcykliczne i (lub) plamienia pojawiały się u 27,1% kobiet w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz u 11% w 10 – 12 miesiącu terapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Estradiolu walerianian

Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Jego rozpad na estradiol i kwas walerianowy zachodzi podczas wchłaniania w błonie śluzowej jelit lub podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 21 pg/ml, osiągane jest po upływie około 6 godzin od przyjęcia skojarzenia 1 mg estradiolu walerianianu z 2 mg dienogestu.

Dystrybucja

Estradiol wiąże się nieswoiście z albuminami surowicy oraz swoiście z SHBG. Jedynie około 1 do 2% krążącego estradiolu ma postać wolnego steroidu, natomiast 40 do 45% jest związane z SHBG. Pozorna objętość dystrybucji estradiolu po jednorazowym podaniu dożylnym wynosi około 1 l/kg.

Metabolizm

Po rozkładzie do estradiolu i kwasu walerianowego powstaje naturalny estradiol i jego metabolity estron i estriol. Kwas walerianowy jest metabolizowany bardzo szybko. Po podaniu doustnym około 3 do 6% dawki jest biodostępne bezpośrednio jako estradiol.

Eliminacja

Okres półtrwania estradiolu w osoczu wynosi około 90 minut. Jednak po podaniu doustnym, sytuacja jest inna. Ze względu na dużą krążącą pulę siarczanów i glukuronidów estrogenu oraz krążenie jelitowo-wątrobowe, końcowy okres półtrwania estradiolu po podaniu doustnym jest parametrem złożonym, zależnym od wszystkich tych procesów i mieści się w zakresie około 13-20 godzin. Jego metabolity są wydalane głównie z moczem, a tylko około 10% jest wydalane z kałem.

Stan stacjonarny

Przy codziennym przyjmowaniu leku, jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 2,2-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 do 7 dniach leczenia. Najniższe, najwyższe i średnie stężenie estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 21 pg/ml, 43 pg/ml i 33 pg/ml. Farmakokinetyka estradiolu jest uzależniona od stężenia SHBG.

- Dienogest

Wchłanianie

Dienogest wchłania się szybko i niemal całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 49 ng/ml osiąga się po około 1,5 godzinie od przyjęcia jednej dawki estradiolu walerianianu 1 mg i dienogestu 2 mg. Biodostępność wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 1 do 8 mg.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy. Dienogest nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). 10% występuje w osoczu w postaci niezwiązanej, a około 90% jest związane nieswoiście z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d/F) dienogestu wynosi 51 l u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Metabolizm

Dienogest jest niemal całkowicie metabolizowany w znanych szlakach metabolizmu steroidów (hydroksylacja, sprzęganie), głównie przy udziale cytochromu CYP3A4. Farmakologicznie nieaktywne metabolity są szybko wydalane i w związku z tym dienogest jest główną frakcją w osoczu, stanowiącą około 50% krążących pochodnych dienogestu. Wyliczono, że całkowity klirens po dożylnym podaniu 3H-dienogestu wynosi 5,1 l/godz.

Eliminacja

U kobiet w wieku pomenopauzalnym, okres półtrwania dienogestu w osoczu po podaniu estradiolu walerianianu 1 mg i dienogestu 2 mg wynosi około 10,5 godziny. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów. Po podaniu doustnym dawki 0,1 mg/kg dienogest wydalony z moczem pozostaje w stosunku 3:1 do części wydalonej ze stolcem. Okres półtrwania wydalania metabolitów w moczu wynosi 14 godzin. Po podaniu doustnym większość dawki wydalana się w ciągu pierwszych 24 godzin głównie z moczem; około 86% dawki zostaje wydalane w ciągu 6 dni.

Stan stacjonarny

Przy codziennym przyjmowaniu leku, jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,3-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 3 do 4 dniach leczenia. Farmakokinetykę dienogestu po wielokrotnym podaniu estradiolu walerianianu 1 mg i dienogestu 2 mg można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki po podaniu jednokrotnym. Minimalne, maksymalne i średnie stężenie dienogestu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 ng/ml, 63 ng/ml i 25 ng/ml.

Farmakokinetyka dienogestu nie jest uzależniona od stężenia SHBG.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki produktu Velbienne mini u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Estradiolu walerianian

Profil toksyczności estradiolu został dobrze poznany. Nie ma danych nieklinicznych posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt, które uzupełniają dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dienogest

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnej temperatury podczas przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

Pudełka tekturowe zawierające 28, 3 x 28 lub 6 x 28 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22204

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2023 r.