

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vreya 2 mg/0,035 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje cyproteroni acetat 2 mg a ethinylestradiolum 0,035 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna obalená tableta obsahuje 31,115 mg monohydrátu laktosy a 19,637 mg sacharosu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Bílá, kulatá bikonvexní, obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Vreya je indikován k léčbě středně závažné až závažné akné související s citlivostí k androgenům (se seboreou nebo bez ní) a/nebo hirsutismem u žen v plodném věku.

Přípravek Vreya smí být používán k léčbě akné pouze po neúspěchu lokální léčby nebo systémové léčby antibiotiky.

Protože Vreya účinkuje také jako perorální kontraceptivum, nemá být používán v kombinaci s jinou hormonální antikoncepcí (viz bod 4.3).

4.2. Dávkování a způsob podávání

Způsob podání

Perorální podání

Dávkování

Vreya inhibuje ovulaci a má proto antikoncepční účinky. Ženy, které užívají přípravek Vreya tudíž nepotřebují další antikoncepční přípravek, neboť tím by byly vystaveny nadměrným dávkám hormonů, a to není nutné pro účinnou antikoncepci.

Jak užívat přípravek Vreya.

Tablety se užívají denně přibližně ve stejný čas v pořadí podle blistru a zapíjejí se sklenicí vody. 21 dní se užívá jedna tableta denně, následuje 7 dní bez užívání tablet. Krvácení z vysazení se obvykle vyskytuje 2-3 dny po užití poslední tablety a není nutné, aby skončilo před začátkem užívání tablet z nového blistru.

Kdy začít s užíváním přípravku Vreya.

Žádná hormonální antikoncepce v předešlém měsíci

První tableta se užívá první den menstruačního cyklu (první den krvácení se počítá jako Den 1). Je možné začít i 2. až 5. den, ale v tomto případě se prvních sedm dní prvního cyklu musí používat další (bariérová) antikoncepční metoda.

Přechod z jiného kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo antikoncepční náplasti

Je vhodné začít užívat přípravek Vreya první den po dni, kdy byla užita poslední aktivní tableta předešlého COC, nejpozději však v den následujícím po posledním dnu intervalu bez tablet (nebo den po užití poslední placebo tablety) předešlého COC. Pokud byl užíván vaginální kroužek nebo antikoncepční náplast, je vhodné začít užívat přípravek Vreya v den odstranění, ale ne později než v den, kdy měly být použity nový kroužek nebo náplast.

Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát nebo IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv, z implantátu nebo intrauterinního tělíska uvolňujícího progesteron (IUS) v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy měla být aplikována další injekce, ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použití po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě, která nekojí, je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení, neboť prvnímu krvácení může předcházet první ovulace po porodu.

Jak postupovat při vynechání tablet.

Pokud se užití tablety opozdí **o méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno **o více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.

2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- 1. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce. Pokud měla žena pohlavní styk v posledních sedmi dnech předcházejících vynechání tablety, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Pokud žena vynechala více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně.

Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít více tablet a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Jak postupovat v případě zvracení nebo průjmu (trávicí problémy)

Při zvracení nebo průjmu může být narušena absorpce a musí být použita další antikoncepční metoda. Zvracení během 3-4 hodin po užití tablety může zabránit úplnému vstřebání a je třeba užít novou tabletu co nejdříve. Nová tableta musí být užita během 12 hodin následujících po obvyklém užití tablety. Pokud uplynulo více než 12 hodin, doporučuje se aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v části 4.2. Jak postupovat při vynechání tablet.

Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak posunout nebo změnit první den krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby nebo až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Vreya.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku nebo špinění (podobně jako při oddálení periody, viz výše).

Délka užívání

Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě. Délka terapie závisí na vážnosti klinického stavu. Terapie obvykle trvá několik měsíců. Doporučuje se léčbu ukončit tři až čtyři cykly po vyléčení potíží, pro které byl přípravek používán, aby nebyl přípravek Vreya používán samostatně jako antikoncepce.

Speciální populace

Děti a dospívající

Přípravek Vreya je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Neuplatňuje se. Přípravek Vreya není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Vreya je kontraindikován u žen s vážným jaterním onemocněním, dokud se funkce nevrátí k normálním hodnotám (viz bod 4.3).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Vreya nebylo u žen s poruchou funkce ledvin studováno. Dostupné údaje nenaznačují, že by byla nutná změna léčby v této populaci.

4.3. Kontraindikace

Vreya, stejně jako ostatní COC, obsahuje hormony (progestagen a estrogen) a nesmí být proto – stejně jako ostatní COC použita u pacientů s níže uvedenými potížemi.

Léčba musí být okamžitě přerušena v případě, pokud se během užívání Vreya objeví jeden z níže uvedených.

- Současné užívání jiné hormonální antikoncepce (viz bod 4.1).
- Venózní trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Arteriální trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stavy (např. angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka).
- Cerebrovaskulární příhoda aktuální nebo v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů venózní nebo arteriální trombózy (viz bod 4.4), jako je:
 - diabetes mellitus s cévními symptomy
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinemie
- Vrozená nebo získaná predispozice k žilní nebo arteriální trombóze, jako je například rezistence k aktivovanému proteinu C (APC), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, hyperhomocysteinemie a protilátky proti fosfolipidům (protilátky proti kardiolipinu, lupus antikoagulans).
- Přítomná nebo předcházející pankreatitida spojená se závažnou hypertriglyceridémií.
- Přítomný nebo předcházející nádor jater (benigní nebo maligní).
- Těhotenství a kojení.
- Přítomné nebo předešlé vážné onemocnění jater, pokud nejsou jaterní funkce normalizovány.
- Přítomnost nebo podezření na hormon-dependentní malignity pohlavních orgánů, prsů nebo jater.
- Vaginální krvácení nejasné příčiny.
- V minulosti již někdy přítomná migréna s fokálními neurologickými příznaky.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Přípravek Vreya je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glecaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5)
- Meningeom nebo meningeom v anamnéze.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vreya není určena k léčbě mužů.

Varování

Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos COC ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvlášť a tato rizika s ní prohodit dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Dojde-li k agravaci, exacerbaci nebo prvním projevu

některého z těchto stavů nebo rizikových faktorů během užívání, žena musí kontaktovat lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, má-li být užívání přípravku přerušeno.

Přípravek Vreya je složen z progestagenu cyproteron-acetátu a estrogenu ethinylestradiolu a podává se po dobu 21 dní měsíčního cyklu. Má podobné složení jako kombinované perorální antikoncepční přípravky (kombinovaná perorální kontraceptiva, COC).

Délka užívání

Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě (viz bod 4.2).

Užívání jakékoliv COC nebo přípravku Vreya zvyšuje riziko venózního tromboembolismu (VTE), včetně hluboké venózní trombózy a plicní embolie. Největší riziko je během prvního roku užívání COC. Toto zvýšené riziko vzniku VTE je menší než riziko vzniku VTE během těhotenství, které se odhaduje na 60 ze 100 000 těhotenství.

Při přítomnosti kteréhokoli ze stavů/rizikových faktorů zmíněných níže je nutno porovnat prospěch z používání přípravku Vreya s možnými riziky pro každou jednotlivou ženu a prodiskutovat je s touto ženou dříve, než se rozhodne zahájit užívání přípravku Vreya. Pokud dojde ke zhoršení, exacerbaci nebo prvnímu objevení kteréhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů, žena musí kontaktovat svého lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, zda má být užívání přípravku Vreya ukončeno.

Poruchy krevního oběhu

- Užívání přípravku Vreya je ve srovnání s jeho neužíváním spojeno se zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Riziko výskytu VTE je nejvíce zvýšeno během prvního roku poté, co žena začne užívat přípravek Vreya nebo poté, co jej znovu začne užívat nebo přejde na jeho užívání nejméně po jednom měsíci neužívání antikoncepce. Venózní tromboembolismus může mít v 1 až 2 % případů smrtelný průběh.
- Epidemiologické studie prokázaly, že incidence VTE je 1,5 až 2krát vyšší u žen užívajících přípravek Vreya než u žen, které užívají kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující levonorgestrel, a že může být podobné jako riziko pro kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující desogestrel / gestoden / drospironon.
- Je pravděpodobné, že skupina uživatelek přípravku Vreya bude zahrnovat pacientky, které mají přirozeně zvýšené kardiovaskulární riziko, jako je například riziko sdružené se syndromem polycystických ovarií.
- Epidemiologické studie rovněž dávají do souvislosti užívání hormonální antikoncepce se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataka).
- Extrémně vzácně byla u uživatelek hormonální antikoncepce hlášena trombóza jiných cév krevního oběhu, např. jaterních, mesenterických, renálních, mozkových nebo retinálních žil a tepen.
- Mezi příznaky venózní nebo arteriální trombózy nebo cerebrovaskulární příhody mohou patřit: neobvyklá unilaterální bolest a/nebo otok dolní končetiny; náhlá silná bolest na hrudníku, která může, ale nemusí vystřelovat do levé paže; náhlá dušnost, náhlý záchvat kašle, jakákoli nezvyklá, silná, déletrvající bolest hlavy; náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění, diplopie; nezřetelná řeč či afázie, vertigo, kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich; slabost nebo výrazná necitlivost náhle postihující jednu polovinu nebo část těla, motorické poruchy, náhlá břišní příhoda.
- Riziko venózních tromboembolických příhod zvyšuje:

- vyšší věk;
 - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek Vreya);
 - pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní tromboembolismus v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální antikoncepce;
 - delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách nebo vážnější poranění. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání (jedná-li se o plánovanou operaci, nejméně čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po opětovné plné mobilizaci. Jestliže užívání přípravku Vreya nebylo předem přerušeno, je třeba zvážit antitrombotickou léčbu.
 - obezita (body mass index nad 30 kg/m²).
- Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody zvyšuje:
 - vyšší věk;
 - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek Vreya);
 - dyslipoproteinémie;
 - obezita (body mass index nad 30 kg/m²);
 - hypertenze;
 - migréna;
 - postižení srdečních chlopní;
 - fibrilace síní;
 - pozitivní rodinná anamnéza (arteriální trombóza v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální antikoncepce;
 - Mezi jiná onemocnění spojená s nežádoucími oběhovými příhodami patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
 - Je třeba zvážit zvýšené riziko tromboembolismu v šestinedělí (informace o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).
 - Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání přípravku Vreya (které může být prodromem cerebrovaskulární příhody) může být důvodem pro okamžité vysazení přípravku Vreya.

Ženy, které užívají přípravek Vreya, je nutno výslovně upozornit na nutnost kontaktovat jejich lékaře při výskytu možných příznaků trombózy. Při podezření na trombózu nebo potvrzené trombóze je nutno ukončit užívání přípravku Vreya. Vzhledem k teratogenním účinkům antikoagulační léčby (kumarinů) je nutno zahájit používání vhodné antikoncepce.

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo zaznamenáno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC). Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k sexuálnímu chování a výskytu lidského papilloma viru (HPV).

- Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika může být časnější diagnóza u uživatelek COC, biologický účinek COC nebo

kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly. To může být následek časnější diagnózy u uživatelů COC, biologického účinku COC nebo kombinace obojího.

- V ojedinělých případech byly po užívání hormonálních látek, jako jsou obsaženy v COC pozorovány benigní jaterní tumory, a ještě vzácněji maligní jaterní tumory, které v ojedinělých případech byly příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Meningeom:

V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu, zejména ve vysokých dávkách 25 mg a vyšších a podávaných po delší dobu, byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 5.1). Pokud byl pacientovi diagnostikován meningeom, používání všech přípravků obsahujících cyproteron, včetně přípravku Vreya, se musí z preventivních důvodů ukončit.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC nebo ethinylestradiol 0,035 mg/cyproteron-acetát 2 mg, zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud během užívání COC neustále stoupá krevní tlak nebo významně zvýšený krevní tlak dostatečně neodpovídá na antihypertenzní terapii, je nutné okamžitě přerušit užívání COC.

O zhoršení nebo výskytu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Přerušování COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu spojeného s cholestázou, který se poprvé objevil v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících COC je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zejména na počátku užívání COC.

Během léčby COC se může objevit zhoršení Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy a klinická manifestace Dubin- Johnson syndromu a Rotor syndromu.

Někdy se může objevit chloasma, a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialového záření.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevraždy. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek také obsahuje sacharosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření

Před počátkem nebo opětovném zahájení léčby je třeba zjistit kompletní anamnézu (včetně rodinné anamnézy), změřit krevní tlak a provést lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (bod 4.3) a varování (bod 4.4). Ženám se doporučí si důkladně přečíst příbalovou informaci a dodržovat doporučení dle příbalové informace. Po třech měsících užívání COC je třeba ženu opět vyšetřit, včetně změření krevního tlaku a zjistit případné dotazy, nežádoucí účinky a potíže. Frekvence a podstata následujících periodických prohlídek je založena na zavedených praktických postupech a je individuálně přizpůsobena.

Žena musí být poučena, že COC ji nechrání před HIV-infekcí (AIDS) a jinými sexuálně přenosnými onemocněními.

Snížení antikoncepčního účinku

Antikoncepční účinek COC může být snížen opominutím tablety (viz. bod 4.2 Jak postupovat při vynechání tablet), při zvracení nebo průjmu (viz. bod 4.2 Jak postupovat v případě gastrointestinálních obtíží) nebo při současném užívání s jinými léčivými přípravky (viz. bod 4.5 Interakce).

Rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) se nesmí užívat, pokud se užívá i přípravek Vreya, kvůli riziku snížení plasmatické koncentrace a sníženému klinickému účinku přípravku Vreya (viz. bod 4.5 Interakce).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se poprvé objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehmoneální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení gynekologického onemocnění nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

Někdy u některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Jsou-li tablety COC užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být konzultovány informace o předepisování současně užívaných léků.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Vreya

Interakce se mohou objevit s léčivými přípravky indukujícími mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšení clearance pohlavních hormonů a mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými přípravky indukujícími jaterní enzymy mají dočasně navíc k užívání přípravku Vreya používat bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda se musí používat po celou dobu souběžné léčby a ještě dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet ze stávajícího blistru, má se začít ihned užívat další blistr.

Dlouhodobá léčba

U žen dlouhodobě léčených léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy se doporučuje používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance přípravku Vreya (snižují účinnost přípravku Vreya indukci enzymů) například:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance přípravku Vreya:

Při současném podávání společně s přípravkem Vreya mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto se musí prostudovat informace o přípravcích k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb mají ženy, které jsou léčeny inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance přípravku Vreya (enzymové inhibitory)

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvyšovat koncentrace v plazmě estrogenu nebo progestinu nebo obou.

Bylo zjištěno, že etoricoxib v dávkách od 60 do 120 mg/den zvyšuje koncentrace v plazmě ethinylestradiolu 1,4 až 1,6-krát, zejména při současném podávání s kombinací estrogenu/pregestagenu obsahující 0,035 mg estradiolu.

- Účinky přípravku Vreya na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin), nebo snižovat (např. lamotrigin).

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol snižuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich koncentrace v plazmě.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Vreya před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní kontracepční metodu (např. kontracepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody kontracepce). Přípravek Vreya je možné začít znovu užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, sérových proteinů např. corticosteroid binding globulin a lipid / lipoproteinové frakce a parametry metabolismu karbohydrátů, parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Vreya **se nesmí** užívat během těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

Těhotenství

Pokud během léčby přípravkem Vreya dojde k otěhotnění, musí být přípravek okamžitě vysazen. Údaje o použití cyproteronu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech odhalily, že pokud je cyproteron acetát podáván během fáze embryogeneze, ve které dochází k diferenciaci zevních genitálií, může dojít k feminizaci samčích plodů (viz bod 5.3). Pozorování novorozenců mužského pohlaví, kteří byli in utero vystaveni cyproteron-acetátu, nevykazovala žádné známky feminizace, ale na základě mechanismu účinku nelze vyloučit riziko pro plod. Vreya je během těhotenství kontraindikována (viz bod 4.3).

Kojení

Cyproteron a ethinylestradiol se vylučují do mateřského mléka. O účincích cyproteronu/ethinylestradiolu na novorozence/kojence není dostatek informací, ale na základě mechanismu účinku nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Vreya je během kojení kontraindikována (viz bod 4.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vreya nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

U všech žen, které užívají přípravek Vreya, je zvýšeno riziko tromboembolismu (viz bod 4.4).

Vážné nežádoucí účinky

Viz bod 4.4.

Jiné nežádoucí účinky

Při užívání COC, včetně přípravku Vreya, byly hlášeny následující nežádoucí účinky (Poznámka: Přípravek Vreya nesmí být používán pouze jako perorální antikoncepce).

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Není známo Z dostupných údajů nelze určit
Vyšetření	Zvýšení hmotnosti		Snížení hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Poruchy oka			Nesnášenlivost očních kontaktních	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Zvracení, průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka	Erythema nodosum Erythema	
Poruchy metabolismu a výživy		Zadržování tekutin		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného získaného angioedému
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsů, citlivost prsů	Zvětšení prsů	Vaginální sekrece Výtok z prsů	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálady, změny nálady	Snížené libido	Zvýšené libido	
Cévní poruchy			Tromboembolismus	Zvýšení krevního tlaku

U žen užívajících přípravek Vreya byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou popsány v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolické stavy
- Arteriální tromboembolické stavy

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva, které jsou uvedeny v bodě 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“:

- Hypertenze
- Jaterní tumory
- Chloasma
- Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis (pemfigoid), Sydenhamova choroba, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo zhoršit příznaky angioedému

Frekvence výskytu diagnózy rakoviny prsu je velmi mírně zvýšená u uživatelky kombinovaných perorálních kontraceptiv a přípravku Vreya. Protože je rakovina prsu vzácná u žen do 40 let věku, zvýšené množství je malé ve srovnání s celkovým rizikem rakoviny prsu. Kauzální spojení s užíváním

kombinovaných perorálních kontraceptiv nebo přípravku Vreya není známo. Další informace viz body 4.3 a 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9. Předávkování

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování.

Předávkování může způsobit nauzeu, zvracení a u mladých žen slabé krvácení z vysazení.

Neexistují žádná specifická antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony, antiandrogeny a estrogeny

ATC kód: G03HB01

Celkový index selhání (selhání metody + selhání pacientek): 0,12, (horní 95% konfidenční limit: 0,44)

Cyproteron-acetát blokuje androgenní receptory, a proto snižuje vliv androgenů u androgendependentních orgánů.

Kromě jeho anti-androgenního účinku prokazuje cyproteron-acetát také silný progestagenní a antigonadotropní účinek.

Užívání cyproteron-acetátu umožňuje snížit nebo eliminovat virilizaci u žen vyvolanou zvýšenou hladinou androgenů nebo zvýšenou periferní citlivostí na androgeny.

Během užívání přípravku Vreya se výrazně snižuje zvýšená sekrece kožního tuku, zodpovědná za akné a seboreu. To vede, obvykle po 3-4 měsících léčby, ke zmizení kožních eflorescencí a k prevenci nově vzniklých. Seborea se obvykle vyléčí dříve. Často se sníží i vypadávání vlasů, které často doprovází seboreu. Zlepšení hirsutismu se obvykle projeví po několika měsících.

Kombinace cyproteron-acetátu s ethinylestradiolem v přípravku Vreya působí, při správném užívání, jako perorální kontraceptivum s dobrou kontrolou cyklu. Antikoncepční účinek je způsoben kombinací centrálních a periferních mechanismů, nejdůležitějších z nich je inhibice ovulace a změny cervikálního hlenu. Navíc, morfologické a enzymatické změny endometria přispívají k prevenci těhotenství.

Meningeom

Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortní studie byla zjištěna souvislost mezi cyproteron-acetátem a vznikem meningeomu závisící na kumulativní dávce. Tato studie vychází z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50–100mg tablety cyproteronu. Srovnávána byla incidence meningiomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií u žen vystavených vysokým dávkám cyproteron-acetátu (kumulativní dávka ≥ 3 g) a u žen, jež byly cyproteron-acetátu vystaveny jen mírně (kumulativní dávka < 3 g). Byl prokázán vztah kumulativní dávka-odpověď.

Kumulativní dávka cyproteron-acetátu	Incidence (paciento-roky)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Mírná expozice (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Expozice ≥3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 až 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 až 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
více než 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Hodnoceno na základě věku jako časově závislé proměnné a užívání estrogeneru při zařazení

Kumulativní dávka 12 g může odpovídat například jednomu roku léčby dávkou 50 mg denně 20 dní každý měsíc.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Cyproteron-acetát:

Po perorálním podání se cyproteron-acetát kompletně vstřebává v širokém dávkovém rozmezí. Maximální hladiny v séru 15 ng cyproteron-acetátu/1ml je po polknutí přípravku Vreya dosaženo za 1,6 hodiny. Poté sérová hladina klesá ve dvou fázích charakterizovaných poločasy 0,8 hodiny a 2,3 dny. Celková clearance cyproteron-acetátu je 3,6 ml/min/kg. Cyproteron-acetát je metabolizován různými způsoby včetně hydroxylace a konjugace. Hlavním metabolitem v lidské plasmě je 15β- hydroxy-derivát.

Částečně se vylučuje v nezměněné formě žlučí. Většina dávky je vyloučena ve formě metabolitů močí a žlučí v poměru 3:7. Poločas vyloučení ledvinami a žlučí je 1,9 dne. Plasmatické metabolity se vylučují stejným poměrem (poločas 1,7 dne).

Cyproteron-acetát se téměř výlučně váže na plasmatický albumin. Asi 3,5 – 4,0% celkové hladiny přípravku je přítomno ve volné formě. Protože vazba na proteiny není specifická, změny v SHBG (sex hormon binding globulin) nemají vliv na farmakokinetiku cyproteron-acetátu.

Kvůli dlouhému poločasu eliminace z plasmy a každodennímu příjmu se cyproteron-acetát kumuluje během jednoho léčebného cyklu. Průměrná maximální sérová hladina přípravku stoupá od 15 ng/ml (den 1) na 21 ng/ml a 24 ng/ml na konci prvního, respektive třetího léčebného cyklu. Plocha pod křivkou koncentrace versus čas stoupá 2,2-krát (konec 1. cyklu) a 2,4-krát (konec 3. cyklu). Rovnovážné koncentrace bylo dosaženo zhruba po 10 dnech. Během dlouhodobé léčby se v průběhu léčebných cyklů cyproteron-acetát kumuluje (faktor 2).

Absolutní biologická dostupnost cyproteron-acetátu je téměř úplná (88% dávky). Relativní biologická dostupnost cyproteron-acetátu z přípravku Vreya byla při porovnání s vodní mikrokrystallickou suspenzí 109%.

Ethinylestradiol:

Perorálně podaný ethinylestradiol se rychle a úplně vstřebává. Maximální hladiny v séru 80 pg ethinylestradiolu/1ml je po polknutí přípravku Vreya dosaženo za 1,7 hodiny. Poté sérová hladina klesá ve dvou fázích charakterizovaných poločasy 1-2 hodiny a asi 20 hodin. Z analytických důvodů mohou být tyto parametry vypočítány pouze pro vyšší dávky.

Distribuční objem ethinylestradiolu je okolo 5 l/kg a metabolická clearance z plasmy je 5 ml/min/kg. Ethinylestradiol se vysoce, ale nespecificky váže na sérový albumin. 2% hladiny přípravku je přítomno ve volné formě. Během absorpce a prvního průchodu játry se ethinylestradiol metabolizuje, což má za následek sníženou absolutní a variabilní perorální biologickou dostupnost. Látka není vylučována v

nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu se vylučují močí a žlučí v poměru 4:6 a jejich biologický poločas je okolo 1 dne.

Vzhledem k biologickému poločasu poslední fáze eliminace z plasmy a dennímu příjmu přípravku je rovnovážného stavu v plasmě dosaženo po 3-4 dnech a hladina je v porovnání s jednotlivou dávkou o 30-40% vyšší. Relativní biologická dostupnost (reference: vodní mikrokrytalická suspenze) ethinylestradiolu z přípravku Vreya byla 85%.

Při nepřetržitém podávání ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu SHBG (Sex hormone Binding Globulin) a CBG (corticosteroid binding globulin). Rozsah indukce SHBG je však závislý na chemické struktuře a dávkování společně podávaného progestinu. Během léčby přípravkem Vreya se koncentrace SHBG v séru zvýšila z 100 nmol/l na 300 nmol/l a koncentrace CBG v séru z 50 µg/ml na 95 µg/ml.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ethinylestradiol

Profil toxicity ethinylestradiolu je dobře znám. Pro předepisujícího lékaře nejsou k dispozici žádná další relevantní preklinická data, která by již nebyla uvedena v jiných bodech tohoto souhrnu.

Cyproteron-acetát

Embryotoxicita/teratogenita

Výzkumy embryotoxicity u hlodavců při použití kombinace dvou léčivých látek neprokázaly žádný efekt naznačující teratogenní účinek po léčbě během organogeneze před vývojem vnějších pohlavních orgánů. Studie na zvířatech odhalily, že pokud je cyproteron-acetát podáván během fáze embryogeneze, ve které dochází k diferenciaci zevních genitálií, může dojít k feminizaci samčích plodů. Je třeba vzít v úvahu možnost, že podání přípravku Vreya ženám po 45. dni těhotenství může způsobit feminizaci plodů mužského pohlaví.

Cyproteron-acetát přechází do mléka kojících žen. Přibližně 0,2 % dávky se dostane k novorozenci prostřednictvím mléka, což odpovídá dávce přibližně 1 mikrogram/kg.

Genotoxicita a karcinogenita

Uznávané testy genotoxicity první linie prováděné s cyproteron-acetátem obvykle vykazovaly negativní výsledky. Další testy však prokázaly, že cyproteron-acetát indukuje tvorbu DNA-adtů (zvýšená reparační aktivita DNA) v jaterních buňkách potkanů a opic a také u čerstvě izolovaných lidských hepatocytů. Tato DNA-adt formace se vyskytla při expozicích, které se očekávají při doporučených dávkách pro cyproteron-acetát. Důsledek léčby cyproteron-acetátem in vivo byla zvýšená incidence fokálních, možná pre-neoplastických, jaterních lézí u potkaních samic, ve kterých byly změněny celulární enzymy. V současné době není jistá klinická významnost těchto zjištění. Dosud neexistují žádné náznaky, že by se u lidí zvýšila četnost výskytu tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon 25 (E1201)

Magnesium-stearát (E470B)

Mastek (E553B)

Obal tablety:

Sacharosa

Uhličitan vápenatý (E170)

Makrogol 6000

Mastek (E553B)
Oxid titaničitý (E171)
Povidon K90 (E1201)
Glycerol 85% (E422)
Montanglykolový vosk (E912).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Žádné zvláštní požadavky.

6.5. Druh obalu a obsah balení

AL/PVC blistr s kalendářním označením, krabička
Velikost balení: 1 x 21, 3 x 21 nebo 6 x 21 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku.

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

17/088/06-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 3. 2006 / 10. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2025