

# **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vreya 2mg/0,035 mg tabletti, päälystetty  
syproteroniasetaatti/etinyyliestradioli

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi päälystetty tabletti sisältää 2 mg syproteroniasetaattia ja 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Apuaineet: 31,115 mg laktoosimonohydraattia ja 19,637 mg sakkaroosia.  
Täydellinen apuaineluetelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, päälystetty.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera päälystetty tabletti.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Vreya-valmiste on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, androgeeniherkkyyteen liittyvän aknen (johon saattaa liittyä seborrea) ja/tai hirsutismin hoitoon hedelmällisessä iässä olevilla naisilla.

Vreya-valmistetta tulee käyttää aknen hoitoon vain siinä tapauksessa, että paikallinen hoito tai systeemiset antibiootit eivät tuota riittävästä hoitolulosta.

Koska Vreya toimii myös hormonaalisena ehkäisyvalmisteena, sitä ei pidä käyttää yhdessä muiden hormonaalisten ehkäisymenetelmien kanssa (ks. kohta 4.3).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Antotapa

Suun kautta

#### Annostus

Vreya estää ovulaation ja näin ollen hedelmöitymisen. Tästä syystä Vreya-tabletteja käyttävien potilaiden ei tule käyttää muuta hormonaalista ehkäisyä, sillä hormonaalisen lisäehkäisyn käyttäminen altistaisi potilaan liiallisille hormoniannokksille, eikä lisäehkäisyä tarvita tehokkaan ehkäisytehon aikaansaamiseksi.

#### Miten Vreya-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyskessä joka päivä suurin piirtein samaan aikaan pienien nestemäären kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kulussa viimeisen tabletin ottamisesta. Seuraava läpipainopakkaus voidaan aloittaa, vaikka vuoto ei olisikaan vielä päättynyt.

#### Vreya-tablettien käytön aloittaminen

*Ei hormonaalista ehkäisyä edeltävän kuukauden aikana*

Ensimmäinen tabletti tulee ottaa kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä

vuotopäivänä). Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin tulee lisäksi käyttää jotakin muuta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää) ensimmäisen kierron ensimmäisten 7 päivän ajan.

*Siirtyminen toisesta yhdistelmäehkäisytabletista, ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista Vreya-valmisteeseen*

Vreya-valmisten käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai viimeisen plasebotabletin jälkeen. Ehkäisyrenkaan tai -laastarin käytön yhteydessä Vreya-valmisten käyttö aloitetaan mieluiten renkaan tai laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään päivänä, jolloin uusi rengas tai laastari otettaisiin käyttöön.

*Siirtyminen Vreya-tabletteihin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti, injektiö, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta ehkäisykierukasta:*

Minipillereistä voidaan siirtyä Vreya-valmisteeseen koska tahansa. Implantaatista tai kohdunsisäisestä progesteronia vapauttavasta valmisteesta siirtyminen tapahtuu sen poistopäivänä ja injektiosta siirtyminen seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä. Ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan tulee käyttää lisäksi jotakin muuta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää).

*Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen:*

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

*Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen*  
Imetys, ks. kohta 4.6.

Naisilla, jotka eivät imetä, suositeltava tablettien aloitusaika on 21–28 vuorokautta synnytyksen jälkeen.

Jos tablettien käyttö aloitetaan yli 28 vuorokauden kuluttua synnytyksestä, suositellaan lisäksi jonkin muun ehkäisymenetelmän (estemenetelmän) käyttöä ensimmäisten 7 tablettipäivän ajan. Jos nainen on tällöin jo ollut yhdynnässä, tulee raskauden mahdollisuus sulkea pois tai odottaa seuraavan vuodon alkamista ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aloittamista, sillä ensimmäinen synnytyksen jälkeinen ovulaatio voi tapahtua jo ennen ensimmäistä vuotoa.

Tabletin unohtuminen

Jos tabletti otetaan **alle 12 tuntia** myöhässä, valmisten ehkäisyteho säilyy. Unohtunut tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletti otetaan **yli 12 tuntia** myöhässä, valmisten ehkäisyteho voi heikentyä. Tällöin noudatetaan seuraavia kahta perussääntöä:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 peräkkäisen päivän ajaksi.
2. Aivolisäke-munasarja-akselin suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Tämän perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

*Viikko 1:*

- Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotakin estemenetelmää. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävän viikon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

*Viikko 2:*

- Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu asianmukaisesti 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisähkäisyä ei tarvita.

Jos useampi kuin yksi tabletti on unohtunut, potilasta on neuvottava käyttämään lisäehkäisyynä jotakin estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

**Viikko 3:**

- Ehkäisytehon heikkenemisvaara on suuri, koska tulossa on 7 päivän tablettitauko. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Kun käyttäjä toimii jomman kumman alla olevan ohjeen mukaan, lisäehkäisy ei tarvita, mikäli kaikki tabletit on otettu asianmukaisesti 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia.

Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, toimitaan *ensimmäisen* ohjeen mukaan ja käytetään lisäehkäisyynä estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisinkin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava pakaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan pakkauksen tabletit loppuvat, jolloin tablettitauko jää pitämättä. Tyhjennysvuotoa ei todennäköisesti tule ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettipäivinä voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, johon lasketaan myös päivät, jolloin tabletit ovat unohtuneet. Tauon jälkeen aloitetaan uusi pakaus.

Jos useita tabletteja on jäyntä ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalina tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

**Oksentaminen ja ripuli (ruoansulatuskanavan häiriöt)**

Imeytyminen voi häiriintyä oksentamisen tai ripulin yhteydessä. Tällöin on käytettävä lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, uusi tabletti on otettava mahdollisimman pian. Uusi tabletti on otettava 12 tunnin kuluessa tavanomaisesta tabletin ottoajasta, jos mahdollista. Jos yli 12 tuntia on kuitenkin kulunut, noudatetaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2 ”Tabletin unohtuminen”.

Jos nainen ei halua muuttaa normaalialta tablettiaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit uudesta pakkauksesta.

**Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen**

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen lopputua ilman tablettitaukoa. Tätä voidaan jatkaa useita päiviä tai koko läpipainopakkauksen ajan. Tavallista pidemmän tabletijakson aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen Vreya-valmisteen käyttöä jatketaan tavanomaiseen tapaan.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää pysyvästi joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan kehottaa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa haluamallaan määrällä päiviä. Mitä lyhyempi tablettitauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja seuraavan pakkauksen aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä, ks. yllä).

**Käytön kesto**

Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve. Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisen tilan vaikeusasteesta. Hoito kestää yleensä useita kuukausia. Hoito suositellaan lopettavaksi vasta 3–4 kierron kuluttua siitä, kun indikoidut oireet ovat kokonaan parantuneet. Valmistetta ei suositella käytettäväksi pelkästään ehkäisyvalmisteena.

**Eriityispotilasryhmät**

***Lapset ja nuoret***

Vreya on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

***Iäkkääät potilaat***

Vreya ei ole tarkoitettu käyttöön vaihdevuosien jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vreya-valmistetta ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea maksasairaus niin kauan kuin maksan toiminta-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että hoitoa pitäisi säätää tälle potilasryhmälle.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Kuten muutkin yhdistelmäehkäisytabletit, Vreya-tabletit sisältävät estrogeenia ja progestiinia. Tästä syystä Vreya-valmistetta, kuten muitakaan yhdistelmäehkäisytabletteja, ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä ilmenee ensimmäistä kertaa Vreya-hoidon aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- samanaikainen käyttö muun hormonaalisen ehkäisymenetelmän kanssa (ks. kohta 4.1)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboosi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu valtimotromboosi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennakkooire (esim. angina pectoris ja ohimenevä aivoverenkierohäiriö)
- tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma
- laskimo- tai valtimotromboosin huomattava riskitekijä tai useat riskitekijät (ks. kohta 4.4), kuten:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten aktivoituneen proteiini C:n (APC) resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Tämänhetkinen tai aiempi haimatulehdus, johon liittyy/liitti vaikeaa hypertriglyseridemiaa.
- Tämänhetkinen tai aiempi hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Raskaus tai imetyks.
- Akuutti tai aiempi vakava maksan toimintahäiriö, mikäli maksan toimintakokeen arvot eivät vielä ole palautuneet normaaleiksi.
- Raskaushormonien aiheuttamat sukupuolielinten, rintojen tai maksan maligniteetit tai niiden epäily.
- Tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä.
- Migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Yliherkkys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vreya-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuvirin, velpatasvirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- meningiooma tai aiemmin sairastettu meningiooma

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vreya-valmistetta ei saa antaa miehille.

#### Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten potilaskohtaisesti, ja asiasta on keskusteltava potilaan kanssa ennen kuin hän päättää aloittaa valmisten käytön. Jos jokin näistä

tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, potilaan on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin tulee tällöin päätää, tuleeko käyttö keskeyttää.

Vreya-valmiste sisältää syproteroniasetaattia (progesteroni) ja etinyliestradiolia (estrogeeni) ja tabletti otetaan 21 päivänä kuukaudessa. Se on koostumukseltaan samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytabletti.

### Käytön kesto

Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Hoitavan lääkärin tulee säädöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve (ks. kohta 4.2).

Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien ja Vreya-tablettien käyttöön liittyy suurentunut laskimotromboembolian riski ei-käyttäjiin verrattuna (esim. syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia). Laskimotromboembolian riski on suurimmillaan yhdistelmäehkäisytablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana. Tämä suurentunut riski on kuitenkin pienempi kuin raskauteen liittyvä laskimotromboembolian riski, jonka arvioidaan olevan 60 tapausta 100 000 raskautta kohti.

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on Vreya-valmisten käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava ennen kuin hän päätää Vreya-valmisten käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkärin tulee tällöin päätää, onko Vreya-valmisten käyttö keskeytettävä.

### Verenkiertohäiriöt

- Vreya-valmisten käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboembolian lisääntynyt riski on suurin Vreya-valmisten ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen tai vaihdona yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.
- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboembolian ilmaantuvuus on 1,5–2 kertaa suurempi Vreya-valmisten käyttäjillä verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin ja se saattaa olla samankaltaisen kuin desogestreelia/gestodeenia/drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vreya-valmisten käyttäjäryhmä sisältää todennäköisesti potilaita, joilla saattaa olla luonnostaan kohonnut kardiovaskulaarinen riski, kuten esimerkiksi munasarjojen monirakkulataudin (PCOS) yhteydessä.
- Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttö ja valtimotromboembolian (sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.
- Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu erittäin harvoin hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttäjillä.
- Laskimo- tai valtimotromboosin tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla: jalan toispuolin epätavallinen kipu ja/tai turvotus; äkillinen voimakas rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsviarteen vai ei; äkillinen hengästyminen; äkillisesti alkanut yskä; poikkeuksellinen, voimakas, pitkittyny päänsärky; äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys; kaksoiskuvat; puheen puurotuminen tai afasia; kiertohuimaus; pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen kohtaus; vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus; motoriset häiriöt; akuutti vatsa.
- Laskimon tromboembolisten tapahtumien riskiä suurentavat seuraavat tekijät:
  - ikä (riski suurenee iän myötä)
  - tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaiden naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Vreya-valmistetta.)
  - positiivinen sukuanamneesi (esim. laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alittiuta epäillään, nainen on syytä ohjata

- erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
- pitkääikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa valmisten käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos Vreya- valmisten käyttöä ei ole keskeytetty etukäteen.
  - lihavuus (painoindeksi yli  $30 \text{ kg/m}^2$ ).
- Valtimon tromboembolisten tapahtumien ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät seuraavat tekijät:
    - ikä (riski suurenee iän myötä)
    - tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaiden naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Vreya-valmistetta.)
    - dyslipoproteinemia
    - lihavuus (painoindeksi yli  $30 \text{ kg/m}^2$ )
    - korkea verenpaine
    - migreeni
    - sydämen läppävika
    - eteisvärinä
    - positiivinen sukuanamneesi (esim. valtimotromboosi sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alittiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
  - Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehdusellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
  - Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 "Raskaus ja imetys").
  - Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakkooire) Vreya-valmisten käytön aikana, Vreya-valmisten käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

Vreya-valmistetta käyttäviä naisia tulee selkeästi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin, jos he havaitsevat tromboosiin viittaavia oireita. Vreya-valmisten käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Asianmukainen ehkäisymenetelmä tulee ottaa käyttöön antikoagulantihoidon (kumariini) teratogenisyyden vuoksi.

## Kasvaimet

Joissakin tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkääikäiskäytön yhteydessä, mutta toistaiseksi ei ole yksimielisyttä siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sukupuolikäyttäytyminen ja ihmisen papilloomavirus (HPV).

- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (riskisuhde 1,24). Tämä lisäriski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai niitä hiljattain käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien lisämäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin yleensä. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemasta diagnosoinnista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Tabletteja käyttäneillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset. Havaittu yhteys voi johtua rintasyövän varhaisesta diagnosoinnista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.
- Yhdistelmäehkäisytablettien sisältämien hormonien käytön jälkeen on todettu harvinaisina tapauksina hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia.

Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnosistesti maksakasvaimen mahdollisuus tulisi ottaa huomioon, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

### **Meningiooma:**

Meningioomien (yksittäisten ja multippelien) esiintymää on raportoitu syproteroniasetaatin käytön yhteydessä, varsinkin suurilla annoksilla (25 mg ja suuremmat) ja pitempiaikaisessa käytössä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla diagnosoidaan meningiooma, hoito kaikilla syproteroniasettaattia sisältävillä valmisteilla on varotoimenpiteenä lopetettava, mukaan lukien Vreya-hoito.

### **Muut sairaudet**

- Naisilla, joilla on hypertriglyceridemia tai positiivinen hypertriglyceridemian sukuanamnees, voi olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Monilla yhdistelmäehkäisytablettien tai syproteroniasettaatti 2mg/etinylyliestradioli 0,035mg käyttäjillä on raportoitu vähäistä verenpaineen kohoamista, mutta klinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinainen. Jos verenpaine kohoaa jatkuvasti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana tai merkitsevästi kohonnut verenpaine ei reagoi riittävässä määrin verenpainelääkykseen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa.
- Seuraavia häiriöitä tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käytöön ei ole yksiselitteistä näyttöä:  
sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (LED), hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen on tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksa-arvot normalisoituvat. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaattinen ikterus ja/tai kolesterasiin liittyvä kutina uusiutuu.
- Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti etenkin yhdistelmäehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana on ilmoitettu Crohnin taudin ja haavaisen koliitin pahenemista, sekä Dubin-Johnsonin oireyhtymän ja Rotorin oireyhtymän klinisiä oireita.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä. Etenkin maksaläiskille alittiiden naisten, joilla on esiintynyt maksaläiskiä raskausaikana, tulisi välttää suoraa auringonvaloa ja ultraviolettisäteilyä yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeyty mishäiriö, ei pidä käyttää tästä lääkevalmistetta.

Valmiste sisältää myös sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imety mishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tästä lääkettä.

### Lääkärintutkimus ja seuranta

Ennen Vreya-hoidon aloittamista ensi kertaa tai uudelleen potilaalta on otettava täydelliset taustatiedot

(myös sukuanamneesi), ja hänen verenpaineensa tulee mitata. Lisäksi on tehtävä lääkärintarkastus. Tällöin tulee ottaa huomioon vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4). Potilasta neuvotaan lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Kun yhdistelmäehkäisyvalmisteita on käytetty kolme kuukautta, potilaan tulee käydä tarkastuksessa, jolloin mitataan verenpaine ja käydään läpi mahdolliset kysymykset, haittavaikutukset ja ongelmat. Tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti kliinisen arvioinnin perusteella.

Potilaalle on kerrottava, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muita sukupuolitauelta.

#### Ehkäisytehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien ehkäisytehoa voi heikentää tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2: Tablettien unohtaminen), oksentelu tai ripuli (ks. kohta 4.2: Oksentaminen ja ripuli [ruoansulatuskanavan häiriöt]) ja muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5: Yhteisvaikutukset).

Mäkkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää Vreya-hoidon aikana, sillä tämä voi pienentää lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa ja heikentää valmisten klinistä tehoa (ks. kohta 4.5: Yhteisvaikutukset).

#### Kuukautiskiertokontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi lisätutkimukset ovat yleensä tarpeen vasta ensimmäisten kolmen kierron jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuват pidempään tai niitä ilmaantuu kuukautiskierrojen oltua aiemmin säännölliset, on ei-hormonaaliset syyt otettava huomioon ja tehtävä tarvittavat diagnostikkatoimenpiteet gynekologisen poikkeavuuden tai raskauden poissulkemiseksi (mahdollisesti kohdunkaavinta).

Joskus tablettitauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty asianmukaisesti (kohta 4.2), on epätodennäköistä, että nainen olisi raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty asianmukaisesti ensimmäistä pojänyttä tyhjennysvuotoa edeltävän kierron aikana tai jo kaksi tyhjennysvuotoa on jänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Huom.: Samanaikaisten lääkevalmisteiden reseptitiedot tulee tarkistaa mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Vreya-valmisteeseen Mikrosomaalisia entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa voi esiintyä yhteisvaikutuksia. Ne voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa näin läpäisyvuotoja ja/tai raskauden.

#### *Hoito*

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman päivän hoidon jälkeen. Entsyymi-induktio on yleensä suurimillaan muutaman viikon kuluttua, mutta voi jatkua vielä hoidon päättymistä seuraavien noin 4 viikon ajan.

#### *Lyhytaikainen hoito*

Entsyymiä indusoivilla lääkkeillä hoitoa saavien naisten tulee käyttää väliaikaisesti jotakin muuta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää) Vreya-valmisten käytön lisäksi. Estemenetelmää tulee käyttää koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä vielä 28 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos läpipainopakkaus loppuu tänä aikana, seuraava läpipainopakkaus tulee aloittaa heti edellisen lopputua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

#### *Pitkääikainen hoito*

Naisille, jotka saavat pitkääikaishoitoa maksaentsyymiä indusoivilla lääkeaineilla, suositellaan toista ei-hormonaalista luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

*Vreya-valmisteen puhdistumaa lisäävät aineet (entsyymi-induktion aiheuttama Vreyavalmisten ehkäisytehon heikkeneminen), esim.:*

Barbituraatit, bosentani, karbamasepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkitys ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja rohdosvalmiste mäkkiusmaa (*hypericum perforatum*) sisältävät tuotteet.

*Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia Vreyavalmisteen puhdistumaan:*

Vreyavalmisten kanssa yhdessä annettuina useat HIV-proteasinestäjät ja non-nukleosidisit käänteistranskriptaasin estäjät, mukaan lukien yhdistelmät HCV-estäjien kanssa, voivat lisätä tai vähentää estrogeenin tai progestiinin plasmapitoisuksia. Joissakin tapauksissa näiden muutosten vaiketus voi olla kliinisesti merkittävä.

Siksi samanaikaisten HIV/HCV-lääkitysten reseptitiedot tulee tarkistaa mahdollisten yhteisvaikutusten ja mahdollisten niihin liittyvien suositusten tunnistamiseksi. Vähänkin epäselvissä tapauksissa naisten, joita hoidetaan proteasinestäjällä tai non-nukleosidisella käänteistranskriptaasin estäjällä, tulee käyttää lisäehkäisyä.

*Vreyavalmisten puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiitorit):*

Entsyymi-inhibiitorien kanssa esiintyvien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on epäselvä.

Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4-estäjien antaminen voi nostaa estrogeenin tai progestiinin tai molempien plasmapitoisuksia.

Etorikoksibin annosten 60-120 mg/vrk on havaittu nostavan etinyliestradiolin plasmapitoisuudet vastaavasti 1,4-1,6-kertaisiksi otettuna samanaikaisesti 0,035 mg etinyliestradiolia sisältävän estrogeeni/progestoogeeni-yhdistelmän kanssa.

- Vreyavalmisten vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa joidenkin muiden vaikuttavien aineiden metabolismaan. Plasman ja kudosten pitoisuudet voivat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini). Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että etinyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden plasmapitoisuuden vähäiseen (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titsanidiini) kasvuun.

#### Farmakodynamiset yhteisvaikutukset

Kun klinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C-virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuvirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoaamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuvirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoaamista havaittiin etinyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3). Tämän vuoksi Vreyavalmisten käyttäjien pitää vaihtaa toiseen ehkäisymenetelmään (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen kyseisten yhdistelmähoitojen aloittamista. Vreyavalmisten käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua näiden yhdistelmälääkehoitojen päättymisestä.

#### Muut yhteisvaikutukset

#### Laboratoriokokeet

Steroidien käyttö ehkäisyvalmisteena voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden parametreihin, seerumin valkuaisaineisiin, kuten kortikosteroideja sitovan globuliinin, lipidien ja lipoproteiinien fraktioihin, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Syproteroniasetaattia 2 mg / etinyliestradiolia 0,035 mg **ei** saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Jos nainen tulee Vreya-lääkityksen käytön aikana raskaaksi, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti. Syproteronin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että urospuolisten sikiöiden feminisoitumista voi tapahtua, jos syproteroniasetaattia annetaan alkiokesityksen vaiheessa, jossa ulkoiset sukupuolielimet erilaistuvat (katso kohta 5.3). Havainnoissa vastasyntyneistä poikalapsista, jotka olivat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ilmennyt merkkejä feminisoitumisesta, mutta toimintamekanismien perusteella sikiöön kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Syproteroni/etinyliestradioli on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

Syproteroni/etinyliestradioli erittyy äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa syproteronin/etinyliestradiolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin, mutta toimintamekanismien perusteella imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Syproteroni/etinyliestradioli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tromboembolian riski on suurentunut kaikilla Vreya-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4).

##### Vakavat haittavaikutukset

Ks. kohta 4.4.

##### Muut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien (myös Vreya-valmisteen) käyttäjillä. (Huom. Vreya-valmistetta ei pidä käyttää vain ehkäisytablettina, ks. kohta 4.1.)

ELINJÄRJESTELMÄ -LUOKKA		HAITTAVAIKUTUSTEN ESIINTYMISETIHEYS			
	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä <small>variointiin</small> )	
<b>Tutkimukset</b>	Painonnousu		Painon lasku		
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Migreeni			
<b>Silmät</b>			Piilolinssien huono siedettävyys		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu, ripuli			

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Nokkosihottuma	Erythema nodosum, erythema multiforme	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Nesteretentio		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyyss	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
<b>Sukkuolielimet ja rinnat</b>	Rintojen kipu, rintojen aristus	Rintojen suureneminen	Emätinerite, rintojen eritevuoto	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Alakulo, mielialan vaihtelut	Libidon heikkeneminen	Libidon voimistuminen	
<b>Verisuonisto</b>			Tromboembolia	Kohonnut verenpaine

Vreya-valmistetta käyttäneillä naisilla on raportoitu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joita kuvataan enemmän kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

- laskimotromboemboliset sairaudet
- valtimotromboemboliset sairaudet

Suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on myös raportoitu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joita kuvataan enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”:

- Kohonnut verenpaine
- Maksakasvaimet
- Maksaläiskät
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, raskausajan herpes (pemfigoidi), Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen keltaisuus
- Naisilla, joilla on periytyvä angioedeema, eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita

Rintasyöpädiagnoosien määrä on hieman kohonnut yhdistelmäehkäisytablettien ja Vreya-valmisten käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on rintasyöpädiagnoosien ylimääri pieni verrattuna rintasyövän kokonaismarkkinoille. Varmaa näyttöä rintasyöpäriskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien tai Vreya-valmisten käyttöön ei ole. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttaneen vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla naisilla vähäinen tyhjennysvuoto. Spesifistä vasta-ainetta ei ole, ja hoidon tulee olla oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: antiandrogeenit ja estrogeenit, ATC-koodi: G03HB01

Pearlin luku (menetelmän epäonnistuminen + potilaasta johtuva epäonnistuminen): 0,12 (kaksipuolisen 95 % luottamusvälin yläraja: 0,44).

Syproteroniasetaatti salpaa androgeeniresptoreja ja vähentää näin androgeenien vaikutusta androgeenistä riippuvaisiin elimiin.

Tämän antiandrogeenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on myös voimakas progestaation ja antigenadotrooppinen vaikutus.

Syproteroniasetaatin käyttö mahdollistaa naisen virilisaation vaikutusten vähentämisen tai poistamisen riippumatta siitä, johtuvatko nämä vaikutukset androgeenipitoisuuden noususta vai lisääntyneestä perifeerisestä herkkydestä androgeeneille.

Vreya-valmisten käytön aikana lisääntynyt talinvuoto, joka aiheuttaa aknea ja seborreaa, vähenee huomattavasti. Tämän seurauksena aknekukinta paranee ja sen uusiutuminen estyy, yleensä 3–4 kuukauden hoidon jälkeen. Seborrea paranee yleensä aikaisemmin. Myös seborreaan usein liittyvä hiustenlähtö vähenee. Hirsutismiin hoitoa yleensä vasta useiden kuukausien kuluttua.

Oikein käytettynä syproteroniasetaattia ja etinyliestradiolia sisältävä Vreya-valmiste toimii ehkäisytablettina ja sätelee kuukautiskertoa. Ehkäisyvaikutus perustuu perifeeristen ja systeemisten mekanismien yhdistelmään. Näistä tärkeimpäät ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Myös kohdun limakalvon morfologiset ja entsymaattiset muutokset estävät osaltaan raskautta.

### Meningiooma

Ranskassa tehdystä epidemiologisesta kohorttitutkimuksesta saatujen tulosten perustella on osoitettu kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys syproteroniasetaatin ja meningiooman välillä. Tämä tutkimus perustui Ranskan sairausvakuutusviranomaisilta (CNAM) saatuihin tietoihin, ja siihen osallistui 253 777 naista, jotka käyttivät 50–100 mg:n syproteronitabletteja. Leikkauksella tai sädehoidolla hoidetun meningiooman insidenssiä verrattiin niiden naisten, jotka altistuivat suuriannoksiseille syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $\geq 3$  g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $< 3$  g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

<i>Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos</i>	<i>Ilmaantuvuus (potilaavuosina)</i>	<i>HR<sub>adj</sub> (95% CI)<sup>a</sup></i>
<i>Lievä altistus (&lt; 3 g)</i>	<i>4,5/100 000</i>	<i>Ref.</i>
<i>Altistus <math>\geq 3</math> g</i>	<i>23,8/100 000</i>	<i>6,6 [4,0–11,1]</i>
<i>12-36 g</i>	<i>26/100 000</i>	<i>6,4 [3,6–11,5]</i>
<i>36-60 g</i>	<i>54,4/100 000</i>	<i>11,3 [5,8–22,2]</i>
<i>yli 60 g</i>	<i>129,1/100 000</i>	<i>21,7 [10,8–43,5]</i>

<sup>a</sup> Korjattu iän (aikariippuvaisena muuttujana) ja estrogeenin käytön (tutkimukseenottovaaiheessa) perusteella

Esimerkiksi 12 g:n kumulatiivinen annos voi vastata vuoden kestävää hoitoa annoksellalla 50 mg/vrk 20 päivän ajan joka kuukausi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Syproteroniasetaatti:

Suun kautta otettuna eri suuruiset syproteroniasetaattiannokset imetyvät nopeasti ja täydellisesti. Vreya-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan 15 ng/ml huippupitoisuus syprotetroniasetaattia seerumissa 1,6 tunnissa. Tämän jälkeen lääkeaineen pitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat 0,8 h ja 2,3 vrk. Syproteroniasetaatin kokonaispuhdistumaksi seerumista on todettu 3,6 ml/min/kg. Syproteroniasetaatti metaboloituu eri tavoin, mm. hydroksyloitumalla ja konjugoitumalla. Päämetaboliitti plasmassa ihmisellä on 15 $\beta$ -hydroksijohdos.

Osa annoksesta erittyy muuttumattomana sappinesteeseen. Valtaosa annoksesta erittyy metaboliittimuodossa, ja virtsa- ja sappiertyksen suhde on 3:7. Munuais- ja sappiertyksen puoliintumisajaksi on todettu 1,9 vrk. Plasman metaboliitit eliminoituvat melko samanlaisella nopeudella (puoliintumisaika 1,7 vrk).

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes kokonaan plasman albumiiniin. Vain 3,5–4,0 % kokonaislääkeaineepitoisuudesta esiintyy vapaassa muodossa. Sitoutuminen proteiineihin on epäspesifistä, joten sukupuolihormonia sitovan hormonin (SHBG) pitoisuuden muutokset eivät vaikuta syproteroniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pitkän plasman (seerumin) puoliintumisajan ja päivittäisen annostuksen vuoksi syproteroniasetaatti kertyy elimistöön kunkin hoitojakson aikana. Lääkeaineen maksimikeskipitoisuudet seerumissa kohosivat tasolta 15 ng/ml (1. hoitopäivä) ensimmäisen hoitojakson loppuun mennessä tasolle 21 ng/ml ja kolmannen hoitojakson loppuun mennessä tasolle 24 ng/ml. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 2,2-kertaiseksi (1. hoitojakson loppu) ja 2,4-kertaiseksi (3. hoitojakson loppu). Vakaan tila saavutetaan noin 10 vuorokauden kuluttua. Pitkääikaishoidossa syproteroniasetaatti kertyy hoitojaksojen aikana 2-kertaiseksi.

Syproteroniasetaatin absoluuttinen hyötyosuus on lähes täydellinen, 88 % annoksesta. Vreya-valmisten sisältämän syproteroniasetaatin suhteellinen hyötyosuus verrattuna mikrokiteiseen nestesuspensioon oli 109 %.

### Etinyliestradioli:

Suun kautta otettu etinyliestradioli imetyy nopeasti ja täydellisesti. Vreya-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 80 pg/ml huippupitoisuus etinyliestradiolia seerumissa 1,7 tunnissa. Tämän jälkeen etinyliestradiolin pitoisuus plasmassa laskee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat 1–2 h ja noin 20 h. Analyysiin liittyvistä syistä nämä parametrit voidaan laskea vain suuremmille annokksille.

Etinyliestradiolin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi on määritetty noin 5 l/kg ja sen mtaboliapuhdistumaksi plasmasta noin 5 ml/min/kg. Etinyliestradioli sitoutuu voimakkaasti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin. 2 % lääkeaineepitoisuudesta esiintyy vapaassa muodossa. Etinyliestradioli metaboloituu imetyymisen ja maksan ensikiuron aikana, joten suun kautta otetun lääkkeen absoluuttinen hyötyosuus vähenee ja on vaihteleva. Lääkeaine ei erity muuttumattomana. Etinyliestradiolin metaboliitit erittvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja puoliintumisaika on noin 1 vrk.

Terminaalivaiheen puoliintumisajan ja päivittäisen annon mukaan vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3–4 vuorokauden kuluttua, ja ne ovat 30–40 % kerta-annoksen tuottamia pitoisuksia korkeammat. Vreya-valmisten sisältämän etinyliestradiolin suhteellinen hyötyosuus (verrattuna mikrokiteiseen nestesuspensioon) on 85 %.

Jatkuvassa käytössä etinyliestradioli indusoii sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) ja kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) synteesiä maksassa. SHBG:n induktion määrä riippuu kuitenkin samaan aikaan annetun progestiinin kemiallisesta rakenteesta ja annoksesta. Vreya-hoidon aikana SHBG-pitoisuudet seerumissa kohosivat tasolta 100 nmol/l tasolle 300 nmol/l, ja CBG-pitoisuudet seerumissa kohosivat noin tasolta 50  $\mu$ g/ml tasolle 95  $\mu$ g/ml.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Etinyyliestradioli

Etinyyliestradiolin toksisuusprofiili tunnetaan hyvin. Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi ei ole muita prekliinisiä tietoja turvallisuudesta, joista olisi hyötyä lääkkeen määräjälle.

#### Syproteroniasetaatti

##### Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Alkiotoksisuutta koskevat tutkimukset jyrsjöillä näiden kahden lääkeaineen yhdistelmällä eivät osoittaneet teratogenista vaikutusta, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehitymistä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että urospuolisten sikiöiden feminisoitumista voi tapahtua, jos syproteroniasetaattia annetaan alkionkehityksen vaiheessa, jossa ulkoiset sukupuolielimet erilaistuvat. On otettava huomioon mahdollisuus, että syproteroniasetaatti 2 mg / etinyyliestradioli 0,035 mg käyttö naisilla 45. raskauspäivän jälkeen saattaa aiheuttaa poikasikiöiden feminisoitumista.

Syproteroniasetaatti erittyy äidinmaitoon. Syproteroniasetaatti-annoksesta noin 0,2 % siirryy vastasyntyneeseen äidinmaidon kautta, mikä vastaa noin 1 mikrog/kg annosta.

##### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Syproteroniasetaatilla tehtyjen, yleisesti hyväksyttyjen genotoksisuustestien tulokset ovat yleensä olleet negatiivisia. Erääät muut testit ovat kuitenkin osoittaneet, että syproteroniasetaatti voi tuottaa DNA-addukteja (ja lisätä DNA:n korjaustoimintaa) rottien ja apinoiden maksasoluissa ja juuri eristetyissä ihmisen maksasoluissa. DNA-adduktien muodostumista todettiin, kun solut altistettiin syproteroniasetaatille pitoisuuskseen, jotka ovat odotettavissa käytettäessä syproteroniasetaatin suositusannostusta. *In vivo* -kokeessa syproteronioidon anto rotille lisäsi fokaalisten, mahdollisesti preneoplastisten maksähäiriöiden esiintyvyttä, mikä johti naarasrotilla solventsyyminutoksiin. Näiden löydösten klininen merkitys on toistaiseksi epäselvä. Toistaiseksi ei ole viitteitä siitä, että maksakasvainten esiintyvyys ihmisellä olisi lisääntynyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin:**

Laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
povidoni K25 (E1201)  
magnesiumstearaatti (E470B)  
talkki (E553B)

#### **Päälyste:**

sakkaroosi  
kalsiumkarbonaatti (E170)  
makrogoli 6000  
talkki (E553B)  
titaanidioksidi (E171)  
povidoni K90 (E1201)  
glyseroli (85 %) (E422)  
montaaniglykolivaha (E912)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Sisäpakaus

Kalenteriläpipainopakkaus, PVC/alumiinifolio.

Pakkauskoko

Ulkopakkaukset sisältävät 1 x 21, 3 x 21 tai 6 x 21 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välittämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stragen Nordic A/S, Industrivej 24F, 3550 Slangerup, Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21514

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.08.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.01.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.02.2025

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vreya 2 mg/0,035 mg, tablett, dragerad cyproteronacetat/etinylestradiol.

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En dragerad tablett innehåller 2 mg cyproteronacetat och 0,035 mg etinylestradiol.

Hjälpmänen: 31,115 mg laktosmonohydrat och 19,637 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Dragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Vreya är avsett för behandling av måttlig till svår akne relaterad till androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism hos kvinnor i fertil ålder.

Vreya ska endast användas för behandling av akne efter uteblivet svar på topikal behandling eller systemisk antibiotikabehandling.

Eftersom Vreyaäven verkar som ett hormonellt preventivmedel ska det inte användas i kombination med andra hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3).

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

#### **Administreringssätt**

Oral användning

#### **Dosering**

Vreya förhindrar ägglossning och därmed även befruktnings. Patienter som använder Vreya 0,035/2 mg ska därför inte använda sig av ytterligare ett hormonellt antikonceptionsmedel, eftersom detta inte är nödvändigt för att förhindra graviditet och dessutom kommer att utsätta patienten för en alltför hög dos av hormoner.

#### **Hur du använder Vreya**

Tabletterna ska tas i den ordning som pilarna på blisterförpackningen visar. De ska tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag och sväljas ned med vätska. En tablett per dag tas i 21 dagar, och därefter följer 7 tablettfria dagar. En bortfallsblödning inträffar vanligtvis på dag 2 eller 3 efter den sista tabletten, och den kan fortsätta även efter att nästa blisterförpackning har påbörjats.

#### **Påbörja behandling med Vreya**

*Om inga hormonella preventivmedel har använts under den föregående månaden*

Den första tabletten ska tas på menstruationscykelns första dag, dvs. den första blödningsdagen. Det går också att inleda behandlingen på dag 2–5 i menstruationscykeln, men i så fall ska patienten använda ett ytterligare preventivmedel (en barriärmetod) under den första cykelns 7 första dagar.

*Byte från ett annat kombinationspreparat (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)*

Den första tabletten av Vreya bör tas dagen efter att patienten tagit den sista aktiva tabletten av det tidigare kombinerade p-pillret, och aldrig senare än dagen efter det normala tabletteupphållet (eller den sista placebotabletten av det tidigare p-pillret). Om patienten har använt vaginalring eller p-plåster bör hon börja ta Vreya på den dag då ringen eller plåstret avlägsnas, och aldrig senare än på den dag då en ny ring eller ett nytt plåster skulle ha satts på plats.

*Byte från ett preventivmedel med enbart gestagen (minipiller, injektion eller implantat med enbart gestagen) eller hormonspiral som utsöndrar enbart gestagen*

Patienten kan byta från minipiller när som helst. Byte från implantat eller hormonspiral med enbart gestagen görs på samma dag som dessa avlägsnas, och byte från injektion görs på den dag då nästa injektion skulle ha getts.

Under den första cykelns första 7 dagar ska patienten använda ytterligare ett preventivmedel (en barriärmetod).

*Efter abort i första trimestern:*

Patienten kan börja använda läkemedlet direkt, och inget ytterligare preventivmedel behöver då användas.

*Efter förlossning samt efter abort i andra trimestern:*

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnor som inte ammar rekommenderas att inleda behandlingen mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen.

Om behandlingen inleds efter dag 28 ska kvinnan rekommenderas att använda ett ytterligare preventivmedel (en barriärmetod) under de första 7 dagarna som hon tar tabletterna. Om en patient i den här situationen har haft samlag måste man utesluta graviditet eller invänta den första blödningen innan behandlingen med kombinerade p-piller inleds, eftersom kvinnan kan ha haft en första ägglossning efter förlossningen.

Vad händer om patienten glömmer att ta tabletter?

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt.

Den glömda tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tabletts tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits kan det preventiva skyddet vara nedsatt. Följande grundregler gäller vid glömda tabletter:

1. Inget tabletteupphåll får någonsin överskrida 7 sammanhängande dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypofys-ovarieaxeln.

Med detta som grund kan följande praktiska råd ges:

*Glömd tabletts under vecka 1:*

- Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna

vid den vanliga tidpunkten. Ett kompletterande preventivmedel (en barriärmetod) ska också användas i 7 dagar.

Om kvinnan har haft samlag under veckan före den glömda tabletten kan graviditet inte uteslutas. Ju fler tabletter som har glömts och ju närmare före tabletupphållet, desto högre är risken för graviditet.

*Glömd tablet under vecka 2:*

- Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Förutsatt att kvinnan har tagit alla tabletter vid rätt tidpunkt de föregående 7 dagarna behöver inget ytterligare preventivmedel användas.

Om hon har missat fler än en tabletta bör hon rådas att använda en barriärmetod som ytterligare preventivmedel under de följande 7 dagarna.

*Glömd tablet under vecka 3:*

- Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande eftersom det snart är dags för det 7 dagar långa tabletupphållet. En lägre nivå av graviditetsskydd kan dock uppnås genom dosjustering. Om patienten följer något av följande råd behöver inget ytterligare preventivmedel användas, förutsatt att alla tabletter har tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna precis före den första glömda tabletten.

Om så inte är fallet bör kvinnan följa det *första* av de två råden, och ett extra preventivmedel (barriärmetod) bör användas även under de närmaste 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som kvinnan kommer ihåg, även om det innebär att hon får ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Nästa tablettkarta ska påbörjas så snart den gamla kartan är slut, det vill säga utan tabletupphållet. Troligtvis sker ingen bortfallsblödning förrän den andra tablettkartan är slut, men stänkblödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletter tas.

2. Patienten kan också avbryta tablettinget från den aktuella tablettkartan. I sådana fall gör hon ett tabletupphåll på 7 dagar (inklusive de dagar hon glömt tabletter) och fortsätter därefter med nästa tablettkarta.

Om kvinnan har missat flera tabletter och inte får någon bortfallsblödning under det första ordinarie tabletupphållet kan graviditet inte uteslutas.

Vid kräkningar eller diarré (gastrointestinala problem)

Om patienten kräks eller har diarré kan absorptionen av läkemedlet försämras, och ett ytterligare preventivmedel bör användas.

Om patienten kräks inom 3-4 timmar efter att en tabletta har tagits ska en ny tabletta (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tabletten måste tas inom 12 timmar efter den ordinarie tidpunkten, om det är möjligt. Om det har gått mer än 12 timmar ska patienten i stället följa rekommendationen om glömda tabletter under rubriken ”Vad händer om patienten glömmer att ta tabletter?” i avsnitt 4.2.

Om kvinnan inte vill ändra sitt ordinarie tablettschema ska extratabletten/-tabletterna tas från en annan tablettkarta.

Skjuta upp menstruationsblödningen eller ändra startdagen

Vid önskemål om att skjuta upp bortfallsblödningen (menstruationen) ska kvinnan hoppa över tabletupphållet och i stället börja ta tabletter från nästa tablettkarta direkt. Därefter tas tabletter så länge patienten vill: från enskilda tabletter till samtliga tabletter från kartan.

Genombrottsblödning eller stänkblödningar kan uppstå under tiden som tabletterna tas. Efter ett ordinarie tabletuppehåll på 7 dagar ska patienten sedan fortsätta ta Vreya som vanligt.

Vid önskemål om att ändra startdagen för bortfallsblödningen permanent ska kvinnan instrueras att förkorta nästa tabletuppehåll med önskat antal dagar. Ju kortare tabletuppehålet blir, desto mindre är sannolikheten för bortfallsblödning, samtidigt som sannolikheten för genombrotts-/stänkblödningar under nästa tabletperiod ökar (liknar uppskjutningsblödningar, se ovan).

### Behandlingens längd

Tid till symptomlindring är minst tre månader. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet av behandlande läkare. Behandlingslängden beror på hur allvarligt patientens kliniska tillstånd är. Vanligtvis pågår behandlingen i flera månader. Rekommendationen är att behandlingen ska sättas ut 3–4 cykler efter att indikationstillståndet/-tillstånden har gått tillbaka helt. Behandling med Vreya ska inte fortsätta endast som oralt antikonceptionsmedel.

## Särskilda populationer

### *Barn och ungdomar*

Vreya är endast indikerat för patienter som har menstruation.

### *Äldre*

Ej tillämpligt. Vreya är inte indikerat efter menopaus.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Vreya är kontraindicerat för kvinnor med allvarlig leversjukdom där levervärdena inte har normaliseras (se avsnitt 4.3).

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen specifik forskning har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data föranleder inga behandlingsjusteringar för denna patientgrupp.

## 4.3 Kontraindikationer

Precis som andra kombinerade p-piller innehåller Vreya ett gestagen- och ett östrogenhormon, och ska därför inte användas av patienter med de tillstånd som nämns nedan. Om något av tillstånden skulle uppträda för första gången under behandlingen med Vreya ska behandlingen avslutas omedelbart.

- Samtidig användning av annat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.1)
- Pågående eller tidigare venös trombos (djup ventrombos, lungemboli)
- Pågående eller tidigare arteriell trombos (t.ex. myokardinfarkt) eller prodromala tillstånd (t.ex. angina pectoris och transitorisk ischemisk attack).
- Pågående eller tidigare cerebrovaskulär händelse
- Förekomst av en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell trombos (se avsnitt 4.4), såsom:
  - diabetes mellitus med vaskulära symtom
  - allvarlig hypertoni
  - allvarlig dyslipoproteinemi
- Ärftlig eller förvärvad disposition för venös eller arteriell trombos, såsom aktiverat protein C-(APC)-resistens, antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein

S-brist, hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar  
(antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulans)

- Pågående eller tidigare pankreatit, om den är/var associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Pågående eller tidigare observerad levertumör (benign eller malign).
- Graviditet eller amning.
- Pågående eller tidigare allvarliga rubbningar i leverfunktionen där levervärdena inte har normaliseras.
- Konstaterad eller misstänkt pågående könshormonberoende malignitet i genitalier, bröstkörtlar eller lever.
- Vaginalblödning av okänd orsak.
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpmitt som anges i avsnitt 6.1
- Vreya är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevi (se avsnitt 4.5).
- Meningiom eller anamnes på meningiom

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vreya är inte indikerat för behandling av män.

#### Varingar

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger, bör fördelarna med användningen av kombinerade p-piller vägas mot de möjliga riskerna i varje enskilt fall och diskuteras med patienten innan hon beslutar sig för att ta läkemedlet. Vid försämring, exacerbation eller debut av någon av dessa tillstånd eller riskfaktorer ska patienten ta kontakt med sin läkare, som då beslutar om användningen behöver avbrytas.

Vreya innehåller gestagenet cyproteronacetat och östrogenet etinylestradiol, och ges under 21 dagar under en månadscykel. Sammansättningen liknar den i kombinerade p-piller.

#### **Behandlingstid**

Tid till symptomlindring är minst tre månader. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet av behandlande läkare (se avsnitt 4.2).

Användning av kombinerade p-piller, eller Vreya, medför en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) inklusive djup ventrombos och lungemboli jämfört med icke-användning. Denna förhöjda risk är störst under det första året av behandlingen med kombinerat p-piller. Den förhöjda risken är lägre än risken för VTE i samband med graviditet, som uppskattas till 60 fall per 100 000 graviditeter.

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger, bör fördelarna med användning av Vreya vägas mot de möjliga riskerna i varje enskilt fall och diskuteras med patienten innan hon beslutar sig för att ta Vreya. Vid försämring, exacerbation eller debut av någon av dessa tillstånd eller riskfaktorer ska patienten ta kontakt med sin läkare, som då beslutar om användningen av Vreya behöver avbrytas.

#### **Cirkulatoriska rubbningar**

- Användning av Vreyamedför en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. Den förhöjda risken för VTE är störst under det första året av behandlingen med Vreya, eller vid återupptagande eller byte till behandling med

Vreya efter ett tabletuppehåll på minst en månad. Venös tromboembolism kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

- Epidemiologiska studier har visat att incidensen av VTE är 1,5 till 2 gånger högre hos användare av Vreya än hos användare av levonorgestrelinnehållande kombinerade p-piller, och kan vara densamma som risken associerad med kombinerade p-piller som innehåller desogestrel/gestoden/drospirenon.
- Inom den patientgrupp som använder Vreya finns det troligen patienter som kan ha en egen förhöjd kardiovaskulär risk, t.ex. den risk som är förenad med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).
- Epidemiologiska studier har också associerat användning av kombinerade hormonella preventivmedel med en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt, transitorisk ischemisk attack).
- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala, cerebrala eller retinala veneer och artärer, hos användare av hormonella preventivmedel.
- Symtom på venös eller arteriell trombos eller på en cerebrovaskulär händelse kan inkludera: ovanlig, ensidig bensmärta och/eller svullnad; plötslig svår smärta i bröstet med eller utan utstrålning i vänster arm; plötslig andnöd; plötsliga hostattacker; ovanlig, kraftig, långvarig huvudvärk; plötsligt partiellt eller fullständigt synbortfall; dubbelseende; sluddrigt tal eller afasi; svindel; kollaps med eller utan fokal kramp; svaghet eller en mycket uttalad domning som plötsligt uppträder i ena kroppshälvan eller en del av kroppen; motoriska störningar; akut buk.
- Risken för venösa tromboemboliska händelser ökar med:
  - Stigande ålder
  - Rökning (risken ökar ytterligare vid stor cigarettkonsumtion och med stigande ålder, särskilt hos kvinnor över 35 år, och kvinnor över 35 år ska starkt avrådas från att röka om de vill använda Vreya).
  - Förekomst i familjen (venös tromboembolim hos syskon eller en förälder i relativt ung ålder). Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för konsultation innan beslut om användning av något hormonellt preventivmedel fattas.
  - Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla kirurgiska ingrepp i benen eller större trauma. I dessa situationer är det lämpligt att göra uppehåll i användningen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering.  
Antitrombosbehandling bör övervägas om Vreya inte har satts ut i förväg.
  - Fetma (BMI över 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller cerebrovaskulära händelser ökar med:
  - stigande ålder
  - rökning (risken ökar ytterligare vid stor cigarettkonsumtion och med stigande ålder, särskilt hos kvinnor över 35 år, och kvinnor över 35 år ska starkt avrådas från att röka om de vill använda Vreya).
  - dyslipoproteinemi
  - fetma (BMI över 30 kg/m<sup>2</sup>)
  - hypertoni
  - migrän
  - hjärtklaffsjukdom
  - förmaksflimmer
  - förekomst i familjen (alla fall av arteriell trombos hos syskon, eller hos förälder i relativt ung ålder). Vid misstanke om hereditär predisposition ska kvinnan

remitteras till specialist för konsultation innan beslut om användning av något hormonellt preventivmedel fattas.

- Andra medicinska tillstånd som har associerats med kärlkomplikationer inkluderar diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) samt sickle cell-sjukdom.
- Den ökade risken för tromboembolism under puerperium måste beaktas (se information om ”Fertilitet, graviditet och amning” i avsnitt 4.6).
- En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migränanfall vid användning av Vreya(vilket kan vara ett tidigt tecken på en cerebrovaskulär incident) kan vara skäl för att omedelbart avbryta användningen av Vreya.

Patienter som använder Vreyaska särskilt uppmanas att kontakta sin läkare om möjliga symptom på trombos uppstår. I händelse av misstänkt eller bekräftad trombos ska användning av Vreya avbrytas. Ett adekvat antikonceptionsmedel ska sättas in på grund av teratogeniteten hos antikoagulantia (kumariner).

### Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av olika sexuella beteenden och förekomsten av humant papillomvirus (HPV).

- En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR =1,24) för diagnostiserad bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i relation till den generella risken för bröstcancer. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på att diagnosen ställs tidigare hos p-pillervändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som någon gång använt p-piller är ofta mindre kliniskt avancerad jämfört med cancer hos de som aldrig använt p-piller. Det observerade mönstret kan bero på att diagnosen ställs tidigare hos p-pillervändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda.
- I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av hormoner såsom de som ingår i kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominella blödningar uppträder.

### Meningiom

Förekomst av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat, särskilt vid höga doser (25 mg och högre) och vid behandling under längre tid (se avsnitt 5.1). Om en patient diagnostiseras med meningiom ska eventuell behandling med cyproteron, inklusive Vreya, avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

### Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi eller med detta tillstånd i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.
- Små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller eller Vreya, men kliniskt relevanta höjningar är sällsynta. Om blodtrycksvärdena stiger konstant eller om en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte

svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling måste det kombinerade p-pillret sättas ut.

- Följande tillstånd har rapporterats kunna förekomma eller möjligen förvärras både i samband med graviditet och vid användning av kombinerade p-piller, men det finns inte otvetydiga bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem
- Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut användningen av kombinerade p-pillar tills levervärdena har normaliserats. Vid recidiv av kolestatisk gulsort och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner ska användningen av kombinerade p-pillar avbrytas.
- Kombinerade p-pillar kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, men det finns inga bevis för att behandlingsregimen behöver ändras hos diabetiker som använder kombinerade p-pillar. Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-pillar.
- Försämring av Crohns sjukdom, ulcerös kolit och kliniska manifestationer av Dubin-Johnsons syndrom och Rotors syndrom har associerats med användning av kombinerade p-pillar.
- Kloasma kan förekomma i vissa fall, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika exponering för sol eller ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-pillar.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Det här läkemedlet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Det här läkemedlet innehåller även sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sackaros-isomaltas-brist.

#### Medicinsk undersökning/konsultation

Innan behandling påbörjas eller återinsätts bör en fullständig anamnes upptas (inklusive familjeanamnes), blodtrycket bör mätas och en fysisk undersökning bör utföras med tanke på kontraindikationerna (avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Patienten ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Efter 3 månaders användning av kombinerade p-pillar ska patienten komma tillbaka för kontroll, inklusive blodtrycksmätning samt ett samtal om huruvida patienten har några frågor eller om hon upplevt några biverkningar eller besvär. Hur ofta patienten därefter ska komma på kontroll och vilka slags undersökningar som bör utföras avgörs utifrån klinisk bedömning, med anpassning till den enskilda patienten.

Patienten ska informeras om att kombinerade p-pillar inte skyddar mot hiv-infektion (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

#### Minskat preventivt skydd

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller kan försämras vid glömd tablett (se avsnitt 4.2: "Vad händer om patienten glömmer att ta tabletter?"), om patienten kräks eller har diarré (se avsnitt 4.2: "Vid kräkningar eller diarré (gastrointestinala problem)") eller vid samtidig användning av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5: "Interaktioner").

Naturläkemedel som innehåller johannesört (Hypericum perforatum) ska inte användas samtidigt som Vreya eftersom det medför risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Vreya (se avsnitt 4.5, "Interaktioner").

#### Försämrat cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (stänk- eller genombrottsblödning) kan förekomma med alla kombinerade p-piller, särskilt under de första cyklerna. Ytterligare utredning är därför oftast inte relevant förrän tre cykler har passerat.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår under längre tid eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och diagnostiska undersökningar göras för att utesluta gynekologisk avvikelse eller graviditet. Kyrettagge kan också bli aktuellt.

I vissa fall kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om kombinerade p-pillren har tagits enligt anvisningarna (se avsnitt 4.2) är graviditet inte sannolikt. Om tabletterna däremot inte har tagits enligt anvisningarna under perioden före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om bortfallsblödningen uteblir två gånger, måste graviditet uteslutas innan patienten fortsätter använda kombinerade p-piller.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Obs! Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekter på Vreya

Interaktioner kan inträffa med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer. Det ger ökad clearance av könshormoner vilket kan leda till genombrottsblödningar och/eller försämrat preventivt skydd.

#### *Behandling*

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

#### *Korttidsbehandling*

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska tillfälligt använda en barriärmetod eller någon annan typ av preventivmedel som tillägg till Vreya. Barriärmetoden måste användas under hela tiden som det interagerande läkemedlet används, samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling.

Om behandlingen med det interagerande läkemedlet pågår längre än antalet tabletter i kartan måste nästa tablettkarta påbörjas utan tablettuppehåll.

#### *Långtidsbehandling*

För kvinnor som får långtidsbehandling med leverenzyminducerande aktiva substanser rekommenderas en ytterligare, tillförlitlig, icke-hormonell preventivmetod. Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen:

*Substanser som ökar clearance av Vreya (minskar effekten av Vreyagenom att inducera enzymer), t.ex:*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, hiv-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz samt möjligen också felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller johannesört (Hypericum perforatum).

*Substanser som har varierande effekt på clearance av Vreya:*

Vid samtidig administrering med Vreya kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen eller gestagener. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Därför ska produktresuméerna för samtidigt administrerade HIV/HCV läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall ska en barriärmetod användas som komplement av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare.

*Substanser som minskar clearance av Vreya(enzymhämmare):*

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen eller av båda.

När etoricoxib tas i doser om 60-120 mg/dag samtidigt med ett kombinationspreparat med östrogen/gestagen som innehåller 0,035 mg etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4-1,6 gånger.

- Effekter av Vreyapå andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av andra aktiva substanser. Det innebär att koncentrationerna i plasma och vävnader kan antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av dessa ämnens plasmakoncentration.

#### Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste patienter som behandlas med Vreya byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan dessa behandlingar påbörjas. Behandling med Vreya kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

## **Andre former av interaktioner**

### Laboratorietester

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorietest, inklusive parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, serumproteiner som kortikosteroidbindande globulin, lipider/lipoproteinfraktioner, samt parametrar för kolhydratmetabolism, blodkoagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normalintervallen för laboratorievärden.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Vreya ska inte användas under graviditet eller amning (se avsnitt 4.3).

### Graviditet

Om en kvinna blir gravid medan hon använder Vreya ska användningen avbrytas omedelbart. Det finns begränsade data om användning av cyproteron hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att feminisering av manliga foster kan inträffa om cyproteronacetat administreras under embryogenesfasen där differentiering av yttre könsorgan inträffar (se avsnitt 5.3). Inga tecken på feminisering har konstaterats hos nyfödda pojkar som exponerats för cyproteronacetat in utero, men baserat på verkningsmekanismen går det inte att utesluta att det finns en risk för fostret. Cyproteron/etinylestradiol är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Cyproteron och etinylestradiol utsöndras i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information om effekterna av cyproteron/etinylestradiol på nyfödda/spädbarn, men baserat på verkningsmekanismen går det inte att utesluta att det finns en risk för det ammande barnet. Cyproteron/etinylestradiol är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vreya har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Det finns en ökad risk för tromboembolism för alla användare av Vreya. (Se avsnitt 4.4.)

### Allvarliga biverkningar

Se avsnitt 4.4.

### Övriga biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med kombinerade p-piller, inklusive Vreya. (Observera: Vreya ska inte användas endast som oralt antikonceptionsmedel.)

ORGANSYSTEM	BIVERKNINGSFREKVENS

	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Ingen känd frekvens  Kan inte beräknas utifrån tillgängliga data
<b>Undersökningar</b>	Viktuppgång		Viktnedgång	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Migrän		
<b>Ögon</b>			Svårighet att använda kontaktlinser	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, Magsmärter	Kräkningar Diarré		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Vätskeretention		
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	Förvärring av symtom på ärfligt eller förvärvat syntomi
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Smärta i brösten, Känsliga bröst	Bröstförstorin g	Vaginal sekretion Sekretion från bröstvårorna	
<b>Psykiska störningar</b>	Nedstämdhet Humörsvängningar	Sänkt libido	Ökad libido	
<b>Blodkärl</b>			Tromboembolis m	Förhöjt blodtryck

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos användare av Vreya (mer information finns i avsnitt 4.4, "Varningar och försiktighet"):

- Venösa tromboemboliska händelser
- Arteriella tromboemboliska händelser

Följande allvarliga biverkningar har också rapporterats hos användare av kombinerade p-piller (mer information finns i avsnitt 4.4, "Varningar och försiktighet"):

- Hypertoni
- Levertumörer
- Kloasma
- Crohns sjukdom, ulcerös kolit, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis (pemfigoid), Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk gulsort
- Hos kvinnor med ärftlighet för angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symptom på angioödem

Frekvensen av diagnosticerad bröstdägg är något ökad bland användare av kombinerade p-piller som Vreya. Eftersom bröstdägg är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstdägg. Sambandet med användning av kombinerade p-piller eller Vreya har inte kunnat fastställas. Mer information finns i avsnitt 4.3 och 4.4.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Överdosering**

Det finns inga rapporter om allvarliga skadliga effekter vid överdosering.

Överdosering kan orsaka illamående, kräkningar samt (hos yngre användare) lättare bortfallsblödning.

Det finns ingen specifik antidot och behandlingen ska vara symptomatisk.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener och östrogener. ATC-kod: G03HB01.

Totalt Pearl Index (metodfel + patientfel): 0,12 (övre tvåsidig 95%- konfidensgräns: 0,44).

Cyproteronacetat blockerar androgenreceptorer och minskar därmed effekten av androgener på androgenberoende organ.

Utöver denna antiandrogena effekt har cyproteronacetat också en kraftfull progestagen och antigenadotrop effekt.

Cyproteronacetat gör det möjligt att minska eller eliminera effekterna av virilisering hos kvinnor, oavsett om detta beror på en förhöjd androgennivå eller ökad perifer känslighet för androgener.

Användning av Vreya gör att den förhödda talgutsöndring som orsakar akne och seborré minskar betydligt. Detta gör att befintlig akne försvinner och inga nya akneutbrott sker, vanligtvis efter 3-4 månaders behandling. Seborré försvinner vanligtvis tidigare än så. Det hårvälfall som ofta observeras vid seborré minskar också. Vid behandling av hirsutism uppnås vanligtvis inte effekt förrän efter åtskilliga månader.

Vreya innehåller en kombination av cyproteronacetat och etinylestradiol och fungerar som oralt antikonceptionsmedel med välkontrollerade cykler vid korrekt användning. Antikonceptionseffekten beror på en kombination av centralt och perifert verkande mekanismer. De viktigaste mekanismerna är ovulationshämning samt förändringar av cervixsekretet. Dessutom sker morfologiska och enzymatiska förändringar i livmoderslembhinnan vilket förhindrar graviditet.

### Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett samband mellan kumulativ dos cyproteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukvårdsförsäkringen (CNAM) och omfattade en population på 253 777 kvinnor som använde tablett(er) med 50–100 mg cyproteron. Incidensen av meningiom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos  $\geq 3$  g) och kvinnor med något lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos  $< 3$  g). Ett samband mellan kumulativ dos och respons upptäcktes.

dose av cyproteronacetat	Incidens (i patientår)	HR <sub>just</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Låg exponering (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Exponering $\geq 3$ g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 till 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 till 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
över 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Justerad baserat på ålder som en tidsberoende variabel och östrogen vid inklusion

Som exempel kan en kumulativ dos på 12 g motsvara ett års behandling med 50 mg/dag, 20 dagar per månad.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Cyproteronacetat:

Cyproteronacetat absorberas fullständigt efter oralt intag, inom ett stort dosintervall. Vid intag av Vreya uppnås en maximal serumkoncentration för cyproteronacetat på 15 ng/ml efter 1,6 timmar. Därefter minskar serumkoncentrationen i två dispositionsfasar med halveringstider på cirka 0,8 timmar respektive 2,3 dagar. Totalclearance för cyproteronacetat från serum fastställdes till 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetat metaboliseras via olika vägar, inklusive hydroxylering och konjugering. Huvudmetaboliten i mänsklig plasma är 15 $\beta$ -hydroxyderivat.

Delar av dosen utsöndras i oförändrad form i gallan. Det mesta av dosen utsöndras i form av metaboliter i urin och galla i förhållandet 3:7. Utsöndringen via njurar och galla har konstaterats fortsätta med en halveringstid på 1,9 dagar. Metaboliterna från plasma elimineras i liknande takt (halveringstid på 1,7 dagar).

Cyproteronacetat är så gott som helt bundet till plasmaalbumin. Cirka 3,5-4,0 % av den totala läkemedelskoncentrationen är obunden. Eftersom proteinbindningen är icke-specifik påverkar förändringar i SHBG-nivåer (sexualhormon-bindande globulin) inte farmakokinetiken för cyproteronacetat.

Den långa elimineringshalveringstiden från plasma (serum) och den dagliga doseringen gör att cyproteronacetat ackumuleras under en behandlingscykel. Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen ökade från 15 ng/ml (dag 1) till 21 ng/ml respektive 24 ng/ml i slutet av behandlingscykel 1 respektive 3. Ytan under kurvan (AUC) för tidsprofilen ökade 2,2 gånger (slutet av cykel 1) respektive 2,4 gånger (slutet av cykel 3). Steady-state-förhållanden uppnåddes efter cirka 10 dagar. Under långtidsbehandling ackumuleras cyproteronacetat över behandlingscyklerna med en faktor 2.

Den absoluta biotillgängligheten för cyproteronacetat är näst intill fullständig (88 % av dosen). Den relativa biotillgängligheten för cyproteronacetat från Vreya var 109 % vid jämförelse med en mikrokristallin vattenlösning.

#### *Etinylestradiol:*

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter intag av Vreya uppnås maximal serumkoncentration på cirka 80 pg/ml etinylestradiol efter 1,7 timmar. Därefter minskar serumkoncentrationen av etinylestradiol i två faser med halveringstider på cirka 1-2 timmar respektive 20 timmar. Av analystekniska skäl kan dessa parametrar endast beräknas för högre doser.

För etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym om cirka 5 l/kg och metabolt clearance från plasma om cirka 5 ml/min/kg rapporterats.

Etinylestradiol binds i hög grad men ospecifikt till serumalbumin. 2 % av läkemedelskoncentrationen är obunden. Etinylestradiol metaboliseras under absorption och den första leverpassagen vilket leder till en minskad absolut och variabel biotillgänglighet efter oralt intag. Läkemedlet utsöndras inte i oförändrad form. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6 med en halveringstid på cirka 1 dygn.

Halveringstiden från plasma för den sista dispositionsfasen och den dagliga doseringen gör att steady-state-plasmakoncentrationer uppnås efter 3-4 dagar och blir 30-40 % högre än vid engångsdosering. Den relativa biotillgängligheten (referens: mikrokristallin vattenlösning) för etinylestradiol från Vreya var 85 %.

Etinylestradiol inducerar leversyntesen av sexualhormon-bindande globulin (SHBG) och kortikosteroidbindande globulin (CBG) vid kontinuerlig användning. Omfattningen av SHBG-induceringen är dock beroende av den kemiska strukturen hos och doseringen av samtidigt administrerat gestagen. Under behandling med Vreya ökade SHBG-serumkoncentrationerna från cirka 100 nmol/l till 300 nmol/l, och serumkoncentrationerna av CBG ökade från cirka 50 µg/ml till 95 µg/ml.

### **5.3 Prekliniska säkerhetssuppgifter**

#### Etinylestradiol

Toxicitetsprofilen för etinylestradiol är välkänd. För förskrivaren: det finns inga relevanta prekliniska data som ger säkerhetsinformation förutom de data som redan inkluderats i andra delar av produktinformationen.

## Cyproteronacetat

### Embryotoxicitet/teratogenicitet

Undersökningar av embryotoxicitet hos gnagare med kombinationen av de två aktiva substanserna visade ingen effekt som tyder på en teratogen effekt efter behandling under organogenesen före utvecklingen av de yttre könsorganen. Djurstudier har visat att feminisering av manliga foster kan inträffa om cyproteronacetat administreras under embryogenesfasen där differentiering av yttre könsorgan inträffar. Möjligheten måste övervägas att administrering av cyproteronacetat 2 mg/etinylestradiol 0,035 mg till kvinnor efter den 45:e graviditetsdagen kan orsaka feminisering av manliga foster.

Cyproteronacetat utsöndras i bröstmjölken hos ammande kvinnor. Cirka 0,2 % av cyproteronacetatdosen utsöndras i bröstmjölken, vilket motsvarar en dos på ungefär 1 mikrog/kg.

### Genotoxicitet och karcinogenicitet

Erkända första linjens genotoxicitetstester av cyproteronacetat har vanligtvis gett negativa resultat. Andra tester har dock visat att cyproteronacetat kan producera DNA-addukter (samt öka DNA-reparationsaktiviteten) i leverceller hos råtta och apa samt i nyligen isolerade mänskliga hepatocyter. Denna DNA-adduktbildning observerades vid exponeringar som kan förväntas uppstå med de rekommenderade doserna av cyproteronacetat. En in vivo-konsekvens av cyproteronacetatbehandling hos råtta var ökad incidens av fokal, möjligtvis preneoplastisk nedsatt leverfunktion, där man också såg förändrade cellulära enzymer hos honråttor. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är i dagsläget oklar. Hittills finns inga indikationer på ökad incidens av levertumörer hos mänskliga.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpmitt

#### **Tablettkärna:**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon K25 (E1201)  
Magnesiumstearat (E 470B)  
Talk (E553B)

#### **Dragering:**

Sackaros  
Kalciumkarbonat (E 170)  
Makrogol 6000  
Talk (E553B)  
Titandioxid (E 171)  
Povidon K90 (E1201)  
Glycerol 85% (E422)  
Montanglykolvax (E912).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämpligt.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Primärförpackning

Blisterförpackningar av PVC/aluminiumfolie.

Förpackningsstorlek

Kartonger med 1x21, 3x21 eller 6x21 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion**

Ingå särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Stragen Nordic A/S, Industrivej 24F, 3550 Slangerup, Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21514

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 29.08.2006

Förnyat godkännande: 03.01.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.02.2025