

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera päällystetty tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vreya-valmiste on tarkoitettu keskivaikkeen 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 riittävää hoitotulosta.

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 hormoniannoksille, eikä lisäehkäisyä tarvita tehokkaan ehkäisytehon aikaansaamiseksi.

Miten Vreya-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suurin piirtein samaan aikaan pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluessa 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 yhdistelmäehkäisytablettista, ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista Vreya-valmisteeseen

Vreya-valmisteen 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-valmisteen käyttö aloitetaan mieluiten renkaan tai laastarin poistopäivänä, mutta viimeistään päivänä, jolloin uusi rengas tai laastari otettaisiin käyttöön.

Siirtyminen Vreya-tabletteihin pelkkää progesteriinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (pelkkää progesteriinia sisältävä ehkäisytabletti, injektio, implantaatti) tai progesteriinia vapauttavasta ehkäisykierukasta:

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

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen:

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

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen 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, valmisteen ehkäisyteho säilyy. Unohtunut tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletti otetaan **yli 12 tuntia** myöhässä, valmisteen 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, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos useampi kuin yksi tabletti on unohtunut, potilasta on neuvottava käyttämään lisäehkäisyinä 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, lisäehkäisyä 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 lisäehkäisyinä estemenetelmää seuraavien 7 päivän ajan.
1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia yhtä aikaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava pakkaus 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 pakkaus.

Jos useita tabletteja on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin 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 normaalia tablettiaikatauluun, hänen on otettava ylimääräiset tabletit uudesta pakkauksesta.

Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman tablettitaukoa. Tätä voidaan jatkaa useita päiviä tai koko läpipainopakkauksen ajan. Tavallista pidemmän tablettijakson 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 lopetettavaksi vasta 3–4 kierron kuluttua siitä, kun indikoidut oireet ovat kokonaan parantuneet. Valmistetta ei suositella käytettäväksi pelkästään ehkäisyvalmisteenä.

Erityispotilasryhmät

Lapset ja nuoret

Vreya on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Iäkkäät 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 ennako-oire (esim. angina pectoris ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö)
- 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/liittyi vaikeaa hypertriglyseridemiaa.
- Tämänhetkinen tai aiempi hyvän- tai pahanlaatuisen maksakasvain.
- Raskaus tai imetys.
- 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.
- Tunteettomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä.
- Migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vreya-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää sekä dasabuviriä tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 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 valmisteiden käytön. Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, potilaan on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää, tuleeko käyttö keskeyttää.

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

Käytön kesto

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

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

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

Verenkiertohäiriöt

- Vreya-valmisteiden käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboemolian lisääntynyt riski on suurin Vreya-valmisteiden ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen tai vaihdon yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboemoliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.
- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemolian ilmaantuvuus on 1,5–2 kertaa suurempi Vreya-valmisteiden käyttäjillä verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin ja se saattaa olla samankaltainen kuin desogestreelia/gestodeenia/drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Vreya-valmisteiden 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 ehkäisy menetelmien käyttö ja valtimotromboemolian (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 ehkäisy menetelmien käyttäjillä.
- Laskimo- tai valtimotromboosin tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla: jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus; äkillinen voimakas rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei; äkillinen hengästyminen; äkillisesti alkanut yskä; poikkeuksellinen, voimakas, pitkittynyt päänsärky; äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys; kaksoiskuvat; puheen puurotuminen tai afasia; kierto huimaus; pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen kohtaus; vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus; motoriset häiriöt; akuutti vatsa.
- Laskimon tromboemolisten 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 alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkäriin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
 - pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa valmisteen 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- valmisteen käyttöä ei ole keskeytetty etukäteen.
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²).
- 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.)
 - dyslipoproteinemiat
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
 - korkea verenpaine
 - migreeni
 - sydämen läppävika
 - eteisvärinä
 - positiivinen sukuanamneesi (esim. valtimotromboosi sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkäriin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
 - Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemiat.
 - Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).
 - Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennakko-oire) Vreya-valmisteen käytön aikana, Vreya-valmisteen käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

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

Kasvaimet

Joissakin tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta toistaiseksi ei ole yksimielisyyttä 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 (riskisuhte 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 rintasyöpädiagnoosien lisämäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskisiin yleensä. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta 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. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuus tulisi ottaa huomioon, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Meningiooma:

Meningioomien (yksittäisten ja multippelien) esiintymä 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 syproteroniasetaattia sisältävillä valmisteilla on varotoimenpiteenä lopetettava, mukaan lukien Vreya-hoito.

Muut sairaudet

- Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai positiivinen hypertriglyseridemian sukuanamneesi, voi olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Monilla yhdistelmäehkäisytablettien tai syproteroniasetaatti 2mg/etinyliestradioli 0,035mg käyttäjillä on raportoitu vähäistä verenpaineen kohoamista, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kohoaa jatkuvasti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana tai merkittävästi kohonnut verenpaine ei reagoi riittävässä määrin verenpainelääkitykseen, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee lopettaa.
- Seuraavia häiriöitä tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole yksiselitteistä näyttöä:
sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (LED), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otosklerosiin 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 kolesteraasiin liittyvä kutina uusiutuu.
- Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonavirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviriin yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita). Lisäksi myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmäillä hoidetuilla potilailla havaittiin ALAT-arvon kohoamista naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).
- 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 kliinisiä oireita.
- Maksaläiskä voi joskus esiintyä. Etenkin maksaläiskille alttiiden naisten, joilla on esiintynyt maksaläiskä 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 kehoitettava 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-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Valmiste sisältää myös sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä 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 yhdistelmäehkäisyvalmistetta 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 muilta sukupuolitaudeilta.

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).

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

Kuukautiskierron 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 jatkuvat pidempään tai niitä ilmaantuu kuukautiskiertojen oltua aiemmin säännölliset, on ei-hormonaaliset syyt otettava huomioon ja tehtävä tarvittavat diagnostiikkatoimenpiteet 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 poisjäänyttä tyhjennysvuotoa edeltävän kierron aikana tai jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Vreya-valmisteeseen
Mikrosomaalisia entsyymejä 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 suurimmillaan muutaman viikon kuluttua, mutta voi jatkua vielä hoidon päättymistä seuraavien noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Entsyymejä indusoivilla lääkkeillä hoitoa saavien naisten tulee käyttää väliaikaisesti jotakin muuta ehkäisymenetelmää (estemenetelmää) Vreya-valmisteen 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 loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka saavat pitkäaikaishoitoa maksaentsyymejä indusoivilla lääkeaineilla, suositellaan toista ei-hormonaalista luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

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

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

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia Vreya-valmisteen puhdistumaan:

Vreya-valmisteen kanssa yhdessä annettuina useat HIV-proteasainestäjät ja non-nukleosidiset käänteistranskriptaasin estäjät, mukaan lukien yhdistelmät HCV-estäjien kanssa, voivat lisätä tai vähentää estrogeenin tai progestiinin plasmapitoisuuksia. Joissakin tapauksessa näiden muutosten vaikutus voi olla kliinisesti merkittävää.

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

Vreya-valmisteen puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit):

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

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

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

- **Vreya-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin**

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden

kanssasaattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tämän vuoksi Vreya-valmisteen käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä. Vreya-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän yhdistelmälääkehoidon päättymisen jälkeen.

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

Vreya-valmistetta ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tromboemboolian 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 ESIINTYMISTIHEYS | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|--|---|
| | 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 (eräisiä)) |
| Tutkimukset | Painonnousu | | Painon lasku | |
| Hermosto | Päänsärky | Migreeni | | |
| Silmät | | | Piilolinssien huono siedettävyys | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi, vatsakipu | Oksentelu, ripuli | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Nokkosihottuma | Erythema nodosum, erythema multiforme | |
| Aineenvaihdunta ja ravitus | | Nesteretentio | | |

| | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------------------|---|
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyys | Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Rintojen kipu, rintojen aristus | Rintojen suureneminen | Emätinerite, rintojen eritevuoto | |
| Psyykkiset häiriöt | Alakulo, mielialan vaihtelut | Libidon heikkeneminen | Libidon voimistuminen | |
| Verisuonisto | | | Tromboembolia | Kohonnut verenpaine |

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

- laskimotromboemoliset sairaudet
- valtimotromboemoliset 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
- Maksäläiskät
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, raskausajan herpes (pemfigoidi), Sydenhamin korea, hemolyytis-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-valmisteen käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, on rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Varmaa näyttöä rintasyöpäriskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien tai Vreya-valmisteen 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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

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

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

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

Tämän antiandrogeenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on myös voimakas progesterogeeninen ja antigonadotrooppinen vaikutus.

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

Vreya-valmisteen 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 hoito tehoaa yleensä vasta useiden kuukausien kuluttua.

Oikein käytettynä syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia sisältävä Vreya-valmiste toimii ehkäisytablettina ja säätelee kuukautiskiertoa. Ehkäisyvaikutus perustuu perifeeristen ja systeemisten mekanismien yhdistelmään. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen. Myös kohdun limakalvon morfologiset ja entsyymaattiset 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 suuriannokselle syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos ≥ 3 g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos < 3 g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

| <i>Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos</i> | <i>Ilmaantuvuus (potilasvuosina)</i> | <i>HR_{adj} (95% CI)^a</i> |
|--|--------------------------------------|--|
| <i>Lievä altistus (< 3 g)</i> | <i>4,5/100 000</i> | <i>Ref.</i> |
| <i>Altistus ≥ 3 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> |

^a Korjattu iän (aikariippuvaisena muuttujana) ja estrogeenin käytön (tutkimukseenottovaiheessa) perusteella

Esimerkiksi 12 g:n kumulatiivinen annos voi vastata vuoden kestävästä hoitosta annoksella 50 mg/vrk 20 päivän ajan joka kuukausi.

5.2 Farmakokineetiikka

Syproteroniasetaatti:

Suun kautta otettuna eri suuruiset syproteroniasetaattiannokset imeytyvät nopeasti ja täydellisesti. Vreya-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan 15 ng/ml huippupitoisuus syproteroniasetaattia 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 β -hydroksijohdos.

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

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes kokonaan plasman albumiiniin. Vain 3,5–4,0 % kokonaislääkeainepitoisuudesta 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 hoitjakson aikana. Lääkeaineen maksimikeskipitoisuudet seerumissa kohosivat tasolta 15 ng/ml (1. hoitopäivä) ensimmäisen hoitjakson loppuun mennessä tasolle 21 ng/ml ja kolmannen hoitjakson loppuun mennessä tasolle 24 ng/ml. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 2,2-kertaiseksi (1. hoitjakson loppu) ja 2,4-kertaiseksi (3. hoitjakson loppu). Vakaa tila saavutetaan noin 10 vuorokauden kuluttua. Pitkäaikaishoidossa syproteroniasetaatti kertyy hoitjaksojen aikana 2-kertaisesti.

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

Etinyyliestradioli:

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

Etinyyliestradiolin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi on määritetty noin 5 l/kg ja sen metaboliapuhdistumaksi plasmasta noin 5 ml/min/kg. Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin. 2 % lääkeainepitoisuudesta esiintyy vapaassa muodossa. Etinyyliestradioli metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana, joten suun kautta otetun lääkkeen absoluuttinen hyötyosuus vähenee ja on vaihteleva. Lääkeaine ei erity muuttumattomana. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät 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 pitoisuuksia korkeammat. Vreya-valmisteen sisältämän etinyyliestradiolin suhteellinen hyötyosuus (verrattuna mikrokiteiseen nestesuspensioon) on 85 %.

Jatkuvassa käytössä etinyyliestradioli indusoi sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) ja kortikosteroidoja 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 μ g/ml tasolle 95 μ 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 määrääjälle.

Syproteroniasetaatti

Syproteroniasetaatilla tehtyjen, yleisesti hyväksytyjen genotoksisuustestien tulokset ovat yleensä olleet negatiivisia. Eräät 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 pitoisuuksina, jotka ovat odotettavissa käytettäessä syproteroniasetaatin suositusannostusta. *In vivo* -kokeessa syproteronihoidon anto rotalle lisäsi fokaalisten, mahdollisesti preneoplastisten maksahäiriöiden esiintyvyyttä, mikä johti naarasrotilla soluentsyymimuutoksiin. Näiden löydösten kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä. Toistaiseksi ei ole viitteitä siitä, että lääke lisäisi maksakasvainten esiintyvyyttä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Päällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Sisäpakkaus
Kalenteriläpipainopakkaus, PVC/alumiinifolio.

Pakkauskoko

Ulkopakkaukset sisältävät 1 x 21, 3 x 21 tai 6 x 21 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S, Helsingørsgade 8C, 3400 Hillerød, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21514

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.08.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2022

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.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oral användning

Dosering

Vreya förhindrar ägglossning och därmed även befruktning. 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 tablett av Vreya bör tas dagen efter att patienten tagit den sista aktiva tablett av det tidigare kombinerade p-pillet, och aldrig senare än dagen efter det normala tablettuppehållet (eller den sista placebotablett av det tidigare p-pillet). 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 tablett skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt.

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

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

1. Inget tablettuppehåll 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 tablett under vecka 1:

- Den senast glömda tablett 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 tablettuppehållet, desto högre är risken för graviditet.

Glömd tablett 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 tablett bör hon rådas att använda en barriärmetod som ytterligare preventivmedel under de följande 7 dagarna.

Glömd tablett under vecka 3:

- Risken för minskat graviditetsskydd är överhängande eftersom det snart är dags för det 7 dagar långa tablettuppehållet. 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 tablettuppehållet. Troligtvis sker ingen bortfallsblödning förrän den andra tablettkartan är slut, men stänklödningar eller genombrottsblödning kan uppträda under de dagar då tabletter tas.

2. Patienten kan också avbryta tablettintaget från den aktuella tablettkartan. I sådana fall gör hon ett tablettuppehåll 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 tablettuppehållet kan graviditet inte uteslutas.

Vid kräkningar eller diarré (gastrointestinala problem)

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

Om patienten kräks inom 3-4 timmar efter att en tablett har tagits ska en ny tablett (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 glömmar 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 tablettuppehållet och i stället börja ta tabletter från nästa tablettkarta direkt. Därefter tas tabletter så länge patienten vill: från enstaka tabletter till samtliga tabletter från kartan. Genombrottsblödning eller stänklödningar kan uppstå under tiden som tabletterna tas.

Efter ett ordinarie tablettuppehåll 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 tablettuppehåll med önskat antal dagar. Ju kortare tablettuppehållet blir, desto mindre är sannolikheten för bortfallsblödning, samtidigt som sannolikheten för genombrotts-/stänkbloodningar under nästa tablettperiod ökar (liknar uppskjutningsblödningar, se ovan).

Behandlingens längd

Tid till symtomlindring 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 normaliserats (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 normaliserats.
- 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 hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Vreya är kontraindicerat för samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).
- Meningiom eller anamnes på meningiom

4.4 Varningar och försiktighet

Vreya är inte indikerat för behandling av män.

Varningar

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 månads cykel. Sammansättningen liknar den i kombinerade p-piller.

Behandlingstid

Tid till symtomlindring 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 Vreya medför 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 tablettuppehåll 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 vener 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 kroppshalvan 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 tromboembolism 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/m²).
- 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/m²)
 - 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 kärilkomplikationer 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 symtom på trombos uppstår. I händelse av misstänkt eller bekräftad trombos ska användning av Vreya avbrytas. Ett adekvat antikonceptionsmedel ska sättas in på grund av teratogeniciteten 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-pilleranvändare, 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-pilleranvändare, 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-pillet 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-piller tills levervärdena har normaliserats. Vid recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner ska användningen av kombinerade p-piller avbrytas.
- Under kliniska prövningar med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, var förhöjt transaminas (ALAT) 5 gånger övre normalgräns (upper limit of normal, ULN), signifikant mer förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Hos patienter behandlade med glekaprevir/pibrentasvir observerades också förhöjda ALAT-värden hos kvinnor som använt läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).
- Kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, men det finns inga bevis för att behandlingsregimen behöver ändras hos diabetiker som använder kombinerade p-piller. Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.
- Försämring av Crohns sjukdom, ulcerös kolit och kliniska manifestationer av Dubin-Johnsons syndrom och Rotors syndrom har associerats med användning av kombinerade p-piller.
- 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-piller.
- 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-piller 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-piller inte skyddar mot hiv-infektion (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskat preventivt skydd

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller kan försämrats vid glömd tablett (se avsnitt 4.2: "Vad händer om patienten glömmet att ta tablett?"), 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").

Försämrad 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. Kyrettagage kan också bli aktuellt.

I vissa fall kan bortfallsblödningen utebli under tablettuppehållet. Om kombinerade p-piller 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 enzyminduktion 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 tabletkarta 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, karbamazepin, 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 ickenukleosida 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 Vreya på 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

Samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin eller glekaprevir/pibrentasvir, kan öka risken för ALAT-förhöjningar (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Därför måste patienter som behandlas med Vreya byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel som bara innehåller gestagen eller icke-hormonella metoder) innan de påbörjar behandlingen med denna kombinationsmedicinering. Behandlingen med Vreya kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination har avslutats.

Andre former av interaktioner

Labororientester

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laborietest, 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 laborietestvärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vreya ska inte användas under graviditet eller amning.

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 | BIVERKNINGSFREKVENNS |
|-------------|----------------------|
|-------------|----------------------|

| | 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 |
|---|--|---|---|---|
| Undersökningar | Viktuppgång | | Viktnedgång | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Migrän | | |
| Ögon | | | Svårighet att använda kontaktlinser | |
| Magtarmkanalen | Illamående, Magsmärtor | Kräkningar Diarré | | |
| Hud och subkutan vävnad | | Urticaria | Erythema nodosum Erythema multiforme | |
| Metabolism och nutrition | | Vätskeretention | | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet | Förvärring av symtom på ärftligt eller förvärvat angioödem |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Smärta i brösten, Känsliga bröst | Bröstförstoring | Vaginal sekretion Sekretion från bröstvårtorna | |
| Psykiska störningar | Nedstämdhet Humörsvängningar | Sänkt libido | Ökad libido | |
| Blodkärl | | | Tromboembolism | 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 gulsot
- Hos kvinnor med ärftlighet för angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtom på angioödem

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av kombinerade p-piller som Vreya. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga skadliga effekter vid överdosering.

Överdoser 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 antigonadotrop 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 förhöjda 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 håravfall 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 livmoderslemlinnan 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 tabletter med 50–100 mg cyproteron. Incidensen av meningiom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos ≥ 3 g) och kvinnor med något lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos < 3 g). Ett samband mellan kumulativ dos och respons uppvisades.

| <i>dose av cyproteronacetat</i> | <i>Incidens (i patientår)</i> | <i>HR_{just} (95% CI)^a</i> |
|---|-------------------------------|---|
| <i>Låg exponering (<3 g)</i> | <i>4,5/100 000</i> | <i>Ref.</i> |
| <i>Exponering ≥ 3 g</i> | <i>23,8/100 000</i> | <i>6,6 [4,0-11,1]</i> |
| 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] |

^a 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 dispositionsfaser 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 β -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 eliminerades 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 (sexuallhormon-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 analytiska skäl kan dessa parametrar endast beräknas för högre doser.

För etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym om cirka 5 l/kg och metabol 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 sexuallhormon-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 säkerhetsuppgifter

Etinylestradiol

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

Cyproteronacetat

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 råttor och apa samt i nyligen isolerade mänskliga hepatocyter. Denna DNA-addukt bildning observerades vid exponeringar som kan förväntas uppstå med de rekommenderade doserna av cyproteronacetat. En in vivo-konsekvens av cyproteronacetatbehandling hos råttor 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 människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S, Helsingørsgade 8C, 3400 Hillerød, 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

20.06.2022