

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vreya

2 mg/0,035 mg obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá obalená tableta obsahuje 2 mg cyproterónium-acetátu a 0,035 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá obalená tableta obsahuje 31,115 mg monohydrátu laktózy a 19,637 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Biela, okrúhla, bikonvexná obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vreya je indikovaná na liečbu stredne závažného až závažného androgén – dependentného akné (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmu u žien v reprodukčnom veku.

Vreya sa má používať na liečbu akné iba po zlyhaní lokálnej liečby alebo systémovej antibiotickej liečby.

Keďže Vreya je tiež hormonálna antikoncepcia, nemá sa používať v kombinácii s inými hormonálnymi antikoncepciami (pozri časť 4.3).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Dávkovanie

Vreya inhibuje ovuláciu, a tým chráni pred oplodnením. Pacientky, ktoré používajú Vreyu, preto nemajú používať ďalšiu hormonálnu antikoncepciu, pretože to vystaví pacientku nadmernej dávke hormónov a to nie je nutné na účinnú antikoncepciu.

Ako používať Vreyu

Tablety sa majú užívať denne približne v rovnakom čase spolu s tekutinou v poradí uvedenom na blistri. Počas 21 dní sa má užívať jedna tableta denne, potom nasleduje 7-dňový interval bez tabliet. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2. alebo 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí sa nevyhnutne skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho blistra.

Ako začať užívať Vreyu

Bez užívania hormonálnej antikoncepcie v predošlom mesiaci

Prvá tableta sa má užiť v prvý deň menštruačného cyklu (prvý deň menštruácie sa počíta ako deň 1). Začať možno tiež na 2. až 5. deň, ale počas prvých 7 dní prvého cyklu sa majú použiť ďalšie (bariérové) antikoncepcné opatrenia.

Prechod z inej kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo antikoncepcnej náplasti

Užívanie Vreye sa má začať najlepšie v nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety z predchádzajúceho COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tablet (alebo po užití poslednej placebo tablety) z predchádzajúceho COC. Ak sa používa vaginálny krúžok alebo antikoncepcná náplasť, žena má začať používať Vreyu najlepšie v deň odstránenia, ale nie neskôr ako v deň, keď sa mal vložiť nový krúžok alebo nalepiť nová náplasť.

Prechod z gestagénovej metódy („tabletky“, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)

Žena môže prejsť z „tabletky“ kedykoľvek podľa rozhodnutia, z implantátu alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho progesterón (IUS) v deň jeho vyňatia a z injekcie v deň, keď mala byť podaná ďalšia injekcia.

Počas prvých 7 dní sa majú použiť ďalšie (bariérové) antikoncepcné opatrenia.

Používanie po potrate (1. trimester)

Používanie sa môže začať okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Používanie po pôrode a po potrate (2. trimester)

Dojčiace ženy: pozri časť 4.6.

U nedojčiacich žien sa odporúča začať medzi 21. a 28. dňom po pôrode. Ak sa začne po 28. dni, odporúča sa použitie ďalších (bariérových) antikoncepcných opatrení počas prvých 7 dní užívania tablet. Ak v takomto prípade už pacientka mala pohlavný styk, musí sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo počkať na prvé krvácanie, keďže prvá ovulácia po pôrode môže predchádzať prvému krvácaniu.

Čo ak sa zabudnú užiť tablety

Ak sa užitie tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana je zachovaná. Zmeškaná tableta sa musí užiť čo najskôr, ako je možné a používanie zvyšných tablet má pokračovať vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená.

Ďalšie opatrenia sa riadia základnými pravidlami:

1. Užívanie tablet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 po sebe nasledujúcich dní.
2. Tablety sa majú užívať 7 dní bez prerušenia na dosiahnutie supresie osi hypofýza-ovária.

Z toho vyplýva nasledovné praktické odporúčanie:

Prvý týždeň:

- Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie 2 tablet súčasne. Potom pokračuje v užívaní ďalších tablet vo zvyčajnom čase. Navyše sa počas nasledujúcich 7 dní má použiť bariérová metóda. Ak mala žena pohlavný styk v týždni pred vynechaním tablety, musí sa zvážiť možnosť tehotenstva. Čím viac tablet sa vynechalo a čím bližšie bolo toto obdobie k pravidelnému intervalu bez tablet, tým vyššie je riziko otehotnenia.

Druhý týždeň:

- Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie 2 tablet súčasne. Potom pokračuje v užívaní ďalších tablet vo zvyčajnom čase. Pokiaľ žena užívala tablety pravidelne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak žena vynechala viac ako jednu tabletu, má byť poučená, aby použila bariérovú antikoncepcnú metódu počas nasledujúcich 7 dní.

Tretí týždeň:

- Vzhľadom na nadchádzajúci 7-dňový interval bez užívania tabliet je veľké riziko zníženia antikoncepcnej spoľahlivosti. Zníženiu antikoncepcnej ochrany však stále možno predísť úpravou dávky. Pri dodržaní niektorého z nasledovných odporúčaní, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že všetky tablety počas 7 dní, ktoré predchádzali prvej vynechanej tablete, boli správne použité.

Ak tomu tak nie je, žena musí postupovať podľa *prvej* z nasledujúcich dvoch možností a navyše má tiež počas nasledujúcich 7 dní použiť bariérové antikoncepcné opatrenia.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu len čo si spomenie, aj keby to znamenalo použitie 2 tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní ďalších tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie z nasledujúceho balenia začne ihneď po ukončení užívania terajšieho balenia, t.j. vynechá sa interval bez užívania tabliet. Krvácanie z vysadenia pravdepodobne nedostaví až do skončenia užívania druhého balenia, ale žena môže mať počas užívania tabliet špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Taktiež je možné prestať s užívaním tabliet z terajšieho balenia. Žena potom musí mať interval bez užívania tabliet počas 7 dní, vrátane dní, keď vynechala tablety a potom má pokračovať v užívaní z ďalšieho balenia.

Ak žena zabudne užiť niekoľko tabliet a krvácanie z vysadenia sa nedostaví v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa vziať do úvahy možnosť gravidity.

Čo robiť v prípade vracania alebo hnačky (gastrointestinálne poruchy)

V prípade vracania alebo hnačky môže byť absorpcia narušená a je potrebné použiť ďalšie antikoncepcné prostriedky.

Ak dôjde do 3 – 4 hodín po užití tablety k vracaniu, je potrebné čo najskôr užiť novú (náhradnú) tabletu. Ak je to možné, nová tableta sa musí užiť do 12 hodín po zvyčajnom čase užívania tabliet. Ak však uplynulo viac ako 12 hodín, má sa postupovať podľa odporúčania v časti 4.2 „Čo ak sa zabudnú užiť tablety“.

Ak žena nechce meniť obvyklý režim užívania tabliet, má užiť tabletu (tablety) z nového blistra.

Ako oddialiť pravidelné krvácanie alebo zmeniť prvý deň krvácania

Na oddialenie pravidelného krvácania má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra bez intervalu bez užívania tabliet. Pokračovať môže niekoľko dní alebo až do skončenia užívania celého blistra. Počas tohto predĺženého užívania tabliet môže dôjsť k medzimenštruačnému krvácaniu alebo špineniu. Po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa pokračuje v obvyklom užívaní Vreye.

Ak si žena želá zmeniť prvý deň menštruačného krvácania, možno jej odporučiť skrátenie nasledujúceho intervalu bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval bez užívania tabliet, tým menšia je pravdepodobnosť, že dôjde ku krvácaniu z vysadenia a väčšia pravdepodobnosť, že dôjde k medzimenštruačnému krvácaniu/špineniu počas užívania tabliet z ďalšieho blistra (podobne ako pri oddialení krvácania, pozri vyššie).

Dĺžka používania

Čas do zmiernenia symptómov je najmenej tri mesiace. Ošetrojúci lekár má pravidelne vyhodnocovať potrebu pokračovania v liečbe. Dĺžka liečby závisí na závažnosti klinického stavu. Liečba zvyčajne trvá niekoľko mesiacov. Odporúča sa liečbu ukončiť 3 až 4 cykly po úplnom vymiznutí indikovaného stavu / indikovaných stavov a v liečbe Vreyou sa nemá pokračovať výlučne z dôvodu poskytnutia perorálnej antikoncepcie.

Osobitné populácie

Deti a dospievajúci

Vreya je určená len pre ženy po prvej menštruácii (menarché).

Staršie ženy

Nepoužíva sa. Vreya nie je určená pre ženy po menopauze.

Ženy s poruchou funkcie pečene

Vreya je kontraindikovaná u žien so závažnými chorobami pečene dovtedy, pokiaľ sa hodnoty pečeňových funkcií nevrátia k normálnym hodnotám (pozri časť 4.3).

Ženy s poruchou funkcie obličiek

Neuskutočnil sa žiaden špecifický výskum u pacientok s renálnou insuficienciou. Dostupné údaje nenaznačujú, že by bolo nutné upraviť liečbu u tejto skupiny pacientok.

4.3 Kontraindikácie

Tak ako iné kombinované perorálne antikoncepcie, aj Vreya obsahuje hormóny gestagén a estrogén, a preto sa nesmie použiť – podobne ako iné COC – u pacientok so stavmi uvedenými nižšie. V prípade, že sa po prvýkrát počas užívania Vreya vyskytne niektorý z nižšie uvedených stavov, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Súbežné používanie s inou hormonálnou antikoncepciou (pozri časť 4.1).
- Venózna trombóza prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Arteriálna trombóza prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo prodromálne stavy (napr. angina pectoris a prechodný ischemický záchvat).
- Cerebrovaskulárna príhoda prítomná v súčasnosti alebo v anamnéze.
- Prítomnosť závažných alebo viacerých rizikových faktorov pre vznik žilovej alebo tepnovej trombózy (pozri časť 4.4), ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami
 - závažná hypertenzia
 - závažná dyslipoproteinémia
- Dedičná alebo získaná predispozícia na žilovú alebo tepnovú trombózu, ako napríklad rezistencia na aktivovaný proteín C (APC), nedostatok antitrombínu-III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupus antikoagulans).
- Súčasná alebo predchádzajúca pankreatitída spojená so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Súčasný alebo predchádzajúci nádor pečene (benígny alebo malígny).
- Gravidita alebo laktácia.
- Závažné poškodenie pečene v súčasnosti alebo v anamnéze, pokiaľ sa hodnoty funkčných pečeňových testov nevrátia do normálu.
- Gestačné hormonálno-dependentné malígne nádory pohlavných orgánov, prsníka alebo pečene v súčasnosti alebo podozrenie na ne.
- Vaginálne krvácanie z neobjasnenej príčiny.
- Migréna s ložiskovými neurologickými príznakmi.
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Vreya je kontraindikovaná pri súbežnom použití s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5)
- Meningióm alebo meningióm v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vreya nie je určená na liečbu mužov.

Upozornenia

V prípade, že je prítomný ktorýkoľvek z nižšie uvedených stavov/rizikových faktorov, u každej ženy individuálne sa majú zvážiť prínosy použitia COC oproti možným rizikám a prediskutovať to so ženou skôr, než sa rozhodne začať užívať liek. V prípade zhoršenia, exacerbácie alebo prvého prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má žena kontaktovať svojho lekára. Lekár potom musí rozhodnúť, či sa má užívanie ukončiť.

Vreya obsahuje gestagén cyproterónium-acetát a estrogén etinylestradiol a podáva sa počas 21 dní mesačného cyklu. Má podobné zloženie ako kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC).

Dĺžka používania

Čas do ustúpenia symptómov je najmenej tri mesiace. Ošetrojúci lekár má pravidelne vyhodnocovať potrebu pokračovania v liečbe (pozri časť 4.2).

Používanie akéhokoľvek COC alebo Vreya prináša so sebou zvýšené riziko venózne tromboembólie (VTE), vrátane hlbkej venózne trombózy a pľúcnej embólie v porovnaní s neužívaním COC. Toto nadmerné riziko je u žien najväčšie počas prvého roku užívania COC. Toto zvýšené riziko je menšie ako riziko vzniku VTE spojené s graviditou, ktoré sa odhaduje na 60 prípadov na 100 000 gravidít.

Ak sa vyskytnú ktorékoľvek zo stavov/rizikových faktorov uvedených nižšie, u každej ženy je potrebné individuálne zvážiť prínos používania lieku Vreya v porovnaní s možnými rizikami a tieto riziká s ňou prediskutovať predtým, než sa rozhodne začať používať liek Vreya. Ak dôjde k zhoršeniu, exacerbácii alebo prvému prejavu ľubovoľného z týchto stavov alebo rizikových faktorov, žena má kontaktovať svojho lekára. Lekár má potom rozhodnúť, či sa má prerušiť používanie lieku Vreya.

Poruchy krvného obehu

- Používanie Vreya prináša v porovnaní s jej nepoužívaním zvýšené riziko žilového tromboembolizmu (VTE). Zvýšené riziko VTE je najvyššie počas prvého roka, kedy žena začne používať Vreyu, alebo pri obnovení alebo zmene liečby po nepoužívaní tohto lieku po dobu najmenej jedného mesiaca. Žilový tromboembolizmus môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.
- Epidemiologické štúdie preukázali, že miera výskytu VTE je 1,5- až 2-krát vyššia u používateľiek Vreya než u používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) obsahujúcej levonorgestrel a môže predstavovať podobné riziko ako v prípade CO obsahujúcej dezogestrel/gestodén/drospirenón.
- Medzi používateľkami lieku Vreya môžu pravdepodobne byť aj pacientky s jednoznačne zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, napríklad v súvislosti so syndrómom polycystických vaječníkov.
- Epidemiologické štúdie taktiež spájajú používanie hormonálnej antikoncepcie so zvýšeným rizikom arteriálneho tromboembolizmu (infarkt myokardu, prechodný ischemický záchvat).
- U používateľiek hormonálnej antikoncepcie bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečevných, mezenterických, obličkových, mozgových alebo sietnicových žilách a tepnách.
- Symptómami žilovej a tepnovej trombózy alebo cievnej mozgovej príhody môžu byť: neobvyklá jednostranná bolesť a/alebo opuch nohy, náhla silná bolesť v hrudi, bez ohľadu na to, či vyžaruje do ľavého ramena, náhla dýchavičnosť, náhly kašeľ, akákoľvek neobvyklá, silná, dlhodobá bolesť hlavy, náhla čiastočná alebo úplná strata zraku, diplopia, nezrozumiteľná reč alebo afázia, strata rovnováhy, kolaps s lôžiskovým záchvatom alebo bez neho, slabosť alebo veľmi značná strata citlivosti náhle postihujúca jednu stranu alebo jednu časť tela, motorické poruchy, „akútna“ bolesť brucha.
- Riziko vzniku žilového tromboembolizmu zvyšujú:
 - zvyšujúci sa vek,
 - fajčenie (so silným fajčením a zvyšujúcim sa vekom sa riziko ďalej zvyšuje, najmä u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať liek Vreya),
 - pozitívna rodinná anamnéza (t. j. žilový tromboembolizmus u niektorého súrodenca alebo rodiča v pomerne mladom veku). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár,
 - dlhšia imobilizácia, veľký chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo veľký úraz. V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie (v prípade plánovaných chirurgických zákrokov najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať

v ňom najskôr dva týždne po úplnom zotavení. Ak sa používanie lieku Vreya nepreruší včas, má sa zväžiť antitrombotická liečba.

- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m^2).
- Riziko tepnových tromboembolických komplikácií alebo cievnej mozgovej príhody zvyšujú:
 - zvyšujúci sa vek,
 - fajčenie (so silným fajčením a zvyšujúcim sa vekom sa riziko ďalej zvyšuje, najmä u žien vo veku nad 35 rokov. Ženám vo veku nad 35 rokov sa má dôrazne odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať liek Vreya),
 - dyslipoproteinémia,
 - obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m^2),
 - hypertenzia,
 - migréna,
 - ochorenie srdcovej chlopne,
 - atriálna fibrilácia,
 - pozitívna rodinná anamnéza (tepnová trombóza u niektorého súrodenca alebo rodiča v pomerne mladom veku). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár.
- Medzi ďalšie ochorenia, ktoré sa spájajú s nežiaducimi účinkami na krvný obeh, patria diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (napr. Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
- Musí sa zväžiť zvýšené riziko tromboembolizmu v šestonedelí (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).
- Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu užívania lieku Vreya (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité ukončenie užívania lieku Vreya.

Ženám používajúcim liek Vreya sa má obzvlášť zdôrazniť, aby v prípade výskytu možných symptómov trombózy kontaktovali svojho lekára. Pri podozrení na trombózu alebo po jej potvrdení sa musí ukončiť používanie Vreya. Z dôvodu teratogénnych účinkov antikoagulačnej liečby (kumaríny) sa má nasadiť vhodná antikoncepcia.

Nádory

V niektorých štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých používateľiek kombinovaných perorálnych antikoncepcií, ale dosiaľ neexistuje názorová zhoda o miere, do akej by mohlo byť toto riziko ovplyvnené sexuálnym správaním a výskytom ľudského papilomavírusu (HPV).

- Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uviedla, že existuje mierne zvýšené relatívne riziko ($RR = 1,24$) výskytu rakoviny prsníka diagnostikovaného u žien, ktoré užívajú COC. Toto zvýšené riziko postupne klesá v priebehu obdobia 10 rokov po ukončení užívania COC. Keďže výskyt rakoviny prsníka je zriedkavý u žien do 40 rokov, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Pozorovaná schéma zvýšenia rizika môže byť dôsledkom skoršej diagnózy rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologického účinku COC alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u užívateľiek býva klinicky menej rozvinutá ako rakovina diagnostikovaná u žien, ktoré COC nikdy neužívali. Pozorovaná schéma mohla byť dôsledkom skoršej diagnózy rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologického účinku COC alebo kombináciou oboch faktorov.
- V zriedkavých prípadoch sa po používaní hormonálnych liečiv, ako sú liečivá obsiahnuté v COC, pozorovali benígne a v ešte zriedkavejších prípadoch malígne tumory pečene, ktoré v jednotlivých prípadoch viedli k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí brucha, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania, sa musí v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore pečene.

Meningióm

V súvislosti s používaním cyproterónium-acetátu, najmä pri vysokých dávkach 25 mg a vyšších a pri dlhodobom používaní, bol hlásený výskyt meningiómov (jednotlivých a viacnásobných) (pozri časť 5.1). Ak sa u pacienta diagnostikuje meningióm, musí sa preventívne ukončiť liečba všetkými liekmi obsahujúcimi cyproterón vrátane lieku Vreya.

Iné poruchy

- U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, môže byť zvýšené riziko výskytu pankreatitídy počas užívania COC.
- Hoci sa u veľa žien užívajúcich COC alebo Vreyu hlásilo mierne zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný nárast je zriedkavý. Ak počas užívania COC hodnoty krvného tlaku naďalej stúpajú alebo významné zvýšenie krvného tlaku dostatočne neodpovedá na antihypertenznú liečbu, užívanie COC sa musí prerušiť.
- Počas tehotenstva a počas užívania COC sa hlásil výskyt alebo možné zhoršenie nasledovných ochorení, ale neexistuje jednoznačný dôkaz o súvislosti s užívaním COC: žľazové kamene, porfýria, generalizovaný lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.
- Akútne alebo chronické poškodenia funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, pokiaľ sa hodnoty funkčných pečenevých testov nevrátia do normálu. Ak sa vyskytnú cholestatická žltáčka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo pri používaní pohlavných hormónov v minulosti, používanie COC sa musí ukončiť.
- Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je nutné meniť terapeutický režim u pacientok – diabetičiek používajúcich COC. Ženy trpiace diabetom však musia byť starostlivo sledované, osobitne na začiatku používania COC.
- Počas používania COC sa hlásilo zhoršenie Crohnovej choroby a klinických prejavov Dubinovho-Johnsonovho a Rotorovho syndrómu.
- Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy s predispozíciou na vznik chloazmy sa majú vyhnúť expozícii slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu počas užívania COC.
- Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia a kontroly

Pred začiatkom alebo obnovením liečby má byť odobratá kompletná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy), má sa zmerať krvný tlak a vykonať fyzikálne vyšetrenia s ohľadom na kontraindikácie (časť 4.3) a osobitné upozornenia (časť 4.4). Ženy majú byť tiež poučené, aby si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľov a dodržiavali dané odporúčania. Po 3 mesiacoch používania COC sa má žena dostaviť na kontrolu, ktorá má zahŕňať meranie krvného tlaku a prediskutovanie prípadných otázok, nežiaducich účinkov a komplikácií. Frekvencia a povaha ďalších pravidelných vyšetrení má byť založená na štandardných terapeutických postupoch a prispôbená individuálne každej žene.

Ženy majú byť poučené, že COC nechránia pred HIV infekciou (AIDS) a inými pohlavne prenosnými chorobami.

Znížená antikoncepčná účinnosť

Antikoncepčná účinnosť COC môže byť znížená pri vynechaní tabliet (pozri časť 4.2 „Čo ak sa zabudnú užiť tablety“), v prípade vracania (pozri časť 4.2 „Čo robiť v prípade vracania alebo hnačky (gastrointestinálne poruchy)“) alebo pri súbežnom používaní iných liekov (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

Počas užívania Vreye sa nemajú používať lieky rastlinného pôvodu s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) z dôvodu rizika poklesu plazmatických koncentrácií a zníženia klinických účinkov Vreye (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

Znížená kontrola cyklu

Pri používaní všetkých COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas niekoľkých začiatkových cyklov. Ďalšie vyšetrenia majú preto zvyčajne význam až po období prvých 3 cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo ak sa objaví prvýkrát po období pravidelných cyklov, majú sa vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie gynekologickej poruchy alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

Niekedy počas intervalu bez užívania tabliet nemusí dôjsť ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC tablety užívali správne (časť 4.2), gravidita nepravdepodobná. Ak sa však tablety neužívali pravidelne pred prvým vynechaným krvácaním alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát po sebe, musí sa pred ďalším používaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na zistenie potenciálnych interakcií je treba konzultovať preskripčné informácie súbežne podávaných liekov.

- Účinky iných liekov na Vreyu

Interakcie sa môžu objaviť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcie.

Postup

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa zvyčajne pozoruje počas niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby môže indukcia enzýmov pretrvávať po dobu približne 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú okrem užívania lieku Vreya dočasne používať bariérovú antikoncepčnú metódu alebo inú antikoncepčnú metódu. Bariérová metóda sa musí používať počas celej doby súbežnej liečby a ešte 28 dní po jej ukončení.

Ak liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet zo súčasného blistra, má sa ihneď začať s užívaním ďalšieho blistrového balenia.

Dlhodobá liečba

U žien dlhodobo liečených liečivami indukujúcimi pečenné enzýmy sa odporúča používať ďalšiu spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

V literatúre boli zaznamenané nasledujúce interakcie:

Liečivá zvyšujúce klirens Vreje (znižujúce účinnosť Vreje indukciou enzýmov), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na infekcie HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne i felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný liek ľubovník bodkovaný (*hypericum perforatum*).

Liečivá s premenlivými účinkami na klirens Vreje:

Pri súbežnom podávaní Vreje môžu mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy vrátane kombinácií s inhibítormi HCV zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky relevantný.

Preto sa majú konzultovať preskripčné informácie súbežne podávaných liekov proti HIV/HCV s cieľom identifikovať potenciálne interakcie a všetky súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy, ktoré sú liečené inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, používať dodatočnú bariérovú antikoncepčnú metódu.

Liečivá znižujúce klirens Vreje (inhibítory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu, alebo oboch.

Bolo preukázané, že dávky etorikoxibu v rozmedzí od 60 do 120 mg/deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4- až 1,6-násobne, keď sa užívajú súbežne s kombináciou estrogén/gestagén obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

- Účinky Vreje na iné lieky

COC môžu ovplyvniť metabolizmus niektorých ďalších účinných látok. Môžu ich plazmatické a tkanivové koncentrácie buď zvyšovať (napríklad cyklosporín), alebo znižovať (napríklad lamotrigín).

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klirens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napríklad teofylín) alebo k miernemu (napríklad tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia užívatelky Vreje pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Vreya sa môže opätovne začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Iné formy interakcie

Laboratórne vyšetrenia

Používanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, ako sú biochemické parametre pečenevých, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, hladín sérových proteínov, ako sú globulín viažuci kortikosteroidy, lipidové a lipoproteínové frakcie, parametre metabolizmu sacharidov, parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zostávajú v rozmedzí normálnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vreya **sa nesmie** užívať počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.3).

Gravidita

Ak počas liečby liekom Vreya dôjde k otehotneniu, liek sa musí ihneď vysadiť. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití cyproterónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách odhalili, že ak sa cyproterónium-acetát podáva počas fázy embryogenézy, v ktorej dochádza k diferenciacii vonkajších genitálií, môže dôjsť k feminizácii plodov mužského pohlavia (pozri časť 5.3). Pozorovania novorodencov mužského pohlavia, ktorí boli *in utero* vystavení cyproterónium-acetátu, nepreukázali žiadne známky feminizácie, ale na základe mechanizmu účinku nemožno vylúčiť riziko pre plod. Vreya je počas gravidity kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Cyproterón a etinylestradiol sa vylučujú do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch cyproterónu/etinylestradiolu u novorodencov/dojčiat, ale na základe mechanizmu účinku nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá. Vreya je počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vreya nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

U všetkých žien používajúcich liek Vreya existuje zvýšené riziko tromboembolizmu (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie

Pozri časť 4.4.

Iné nežiaduce reakcie

Nasledovné nežiaduce účinky boli hlásené u užívateľiek kombinovaných perorálnych antikoncepcií vrátane Vreya (Poznámka: liek Vreya nesmie byť používaný iba ako antikoncepcný prípravok)

Trieda orgánového systému	Frekvencia nežiaducich účinkov			
	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme z dostupných údajov
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie telesnej hmotnosti		Zníženie telesnej hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Migréna		
Poruchy oka			Neznášanlivosť očných kontaktných šošoviek	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť, abdominálna bolesť	Zvracanie, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Žihľavka, vyrážka	Erythema nodosum, erythema multiforme	

Poruchy metabolismu a výživy		Zadržiavanie tekutín		
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	Exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov	Zväčšenie prsníkov	Vaginálna sekrécia Výtok z prsníkov	
Psychické poruchy	Depresívna nálada, zmeny nálady	Znížené libido	Zvýšené libido	
Poruchy ciev			Tromboembolizmus	Zvýšený krvný tlak

U žien užívajúcich liek Vreya boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce reakcie, ktoré sú popísané v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- Venózne tromboembolické stavy
- Arteriálne tromboembolické stavy

Nasledujúce závažné nežiaduce reakcie boli hlásené aj u žien, ktoré používali kombinované perorálne antikoncepcie; tieto sú uvedené v časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“:

- hypertenzia
- nádory pečene
- chloazma
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, porfýria, systémový lupus erythematosus, gestačný herpes (pemfigoid), Sydenhamova chorea, hemolytický uremický syndróm, cholestatická žltáčka
- u žien s dedičným angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršovať príznaky angioedému

Frekvencia diagnostikovania rakoviny prsníka je mierne zvýšená u užívateľiek kombinovaných perorálnych antikoncepcií a Vreya. Pretože rakovina prsníka sa zriedkavo vyskytuje u žien mladších ako 40 rokov, počet prípadov navyše je malý v porovnaní s celoživotným rizikom rakoviny prsníka. Príčinná súvislosť s užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie alebo Vreya nebola dokázaná. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady závažných ťažkých škodlivých účinkov po predávkovaní. Predávkovanie môže spôsobiť nauzeu, vracanie a u mladých dievčat slabé krvácanie z vysadenia. Neexistujú špecifické antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulatory genitálneho systému, antiandrogény a estrogény, ATC kód: G03HB01.

Celkový index zlyhania (zlyhania metódy + zlyhanie pacientok): 0,12 (horný, obojstranný 95 % – hranica spoľahlivosti: 0,44).

Cyproterónium-acetát blokuje androgénne receptory, a tým znižuje vplyv androgénov na androgén-dependentné orgány.

Okrem tohto androgén-dependentného účinku cyproterónium-acetát vykazuje tiež výrazný progestagénny a antigonadotropný účinok.

Použitie cyproterónium-acetátu umožňuje znížiť alebo eliminovať účinok virilizácie u žien, či už je pôvod v zvýšenej hladine androgénov alebo v zvýšenej periférnej citlivosti na androgény.

Počas používania Vreya sa značne znižuje zvýšená sekrécia mazových žliaz, ktorá je príčinou akné a seborey. Výsledkom je zvyčajne po 3 – 4 mesiacoch liečby vymiznutie eflorescencií akné a prevencia pred tvorbou nových ložísk. Seborea sa zvyčajne vylieči skôr. Klesne tiež strata vlasov, ktorá sa často pozoruje pri seborey. Liečba hirsutizmu sa zvyčajne ukáže ako účinná až po niekoľkých mesiacoch.

Kombináciou cyproterónium-acetátu a etinylestradiolu pôsobí Vreya ako perorálna antikoncepcia s dobrou kontrolou cyklu, ak sa používa správne. Antikoncepčný účinok je výsledkom kombinácie centrálneho a periférneho mechanizmu, ktorého najdôležitejšou súčasťou je inhibícia ovulácie a zmeny cervikálnej sekrécie. Morfológické a enzymatické zmeny endometria navyše prispievajú k prevencii pred otehotnením.

Meningióm

Na základe výsledkov francúzskej epidemiologickej kohortovej štúdie bola pozorovaná súvislosť medzi cyproterónium-acetátom a vznikom meningiómu závislá od kumulatívnej dávky. Táto štúdia vychádzala z údajov francúzskeho Národného fondu zdravotného poistenia (CNAM) a zahŕňala populáciu 253 777 žien užívajúcich tablety s obsahom 50 až 100 mg cyproterónu. Výskyt meningiómu liečeného chirurgicky alebo rádioterapiou sa porovnával u žien exponovaných vysokým dávkam cyproterónium-acetátu (kumulatívna dávka ≥ 3 g) a žien exponovaných miernym dávkam cyproterónium-acetátu (kumulatívna dávka < 3 g). Preukázal sa vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou.

Kumulatívna dávka cyproterónium-acetátu	Miera výskytu (v pacientorokoch)	HR _{adj} (95 % CI) ^a
Mierna expozícia (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Expozícia ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 až 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 až 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
viac ako 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Upravené na základe veku ako časovo závislej premennej a užívania estrogénu pri inklúzii

Napríklad, kumulatívna dávka 12 g, môže zodpovedať 1-ročnej liečbe 50 mg denne počas 20 dní každý mesiac.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cyproterónium-acetát:

Cyproterónium-acetát sa po perorálnom podaní kompletne absorbuje v širokom rozpätí dávok. Po požití Vreya sa maximálna sérová hladina 15 ng cyproterónium-acetátu/ml dosiahne za 1,6 hodiny. Následne hladina liečiva v sére klesá v dvoch rozlíšených fázach charakterizovaných polčasmi 0,8 hodiny a 2,3 dňa. Celkový klírens cyproterónium-acetátu zo séra sa stanovil na 3,6 ml/min/kg. Cyproterónium-acetát je metabolizovaný rôznymi cestami, vrátane hydroxylácie a konjugácie. Hlavným metabolitom v ľudskej plazme je 15 β -hydroxy derivát.

Niektoré časti dávky sa vylúčia nezmenené žľou. Väčšina dávky sa vylúči vo forme metabolitov močom a žľou v pomere 3:7. Počas priebehu renálnej a biliárnej exkrécie sa stanovil na 1,9 dňa. Metabolity z plazmy sa eliminovali podobnou rýchlosťou (počas 1,7 dňa).

Cyproterónium-acetát sa skoro výlučne viaže na albumín v plazme. Približne 3,5 – 4,0 % z celkového množstva liečiva sa vyskytuje v neviazanej forme. Keďže väzba na proteíny je nešpecifická, zmeny hladín globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) neovplyvňujú farmakokinetiku cyproterónium-acetátu.

Vzhľadom na dlhý polčas eliminácie z plazmy (séra) a dennú dávku, cyproterónium-acetát sa počas jedného liečebného cyklu kumuluje. Stredné maximálne hladiny liečiva v sére stúpajú z 15 ng/ml (1. deň) na 21 ng/ml a 24 ng/ml na konci 1., resp. 3. liečebného cyklu. Plocha pod krivkou závislosti koncentrácie na čase sa zväčší 2,2-krát (koniec 1. cyklu) a 2,4-krát (koniec 3. cyklu). Rovnovážny stav sa dosiahol približne po 10 dňoch. Počas dlhodobej liečby je kumulácia cyproterónium-acetátu dvojnásobná.

Absolútna biologická dostupnosť cyproterónium-acetátu je takmer úplná (88 % dávky). Relatívna biologická dostupnosť cyproterónium-acetátu z Vreye bola 109 % v porovnaní s vodnou mikrokryštalickou suspenziou.

Etinylestradiol:

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálna hladina liečiva v sére, 80 pg/ml etinylestradiolu, sa dosiahne 1,7 hodiny po požití 2 mg Vreye. Následne hladina etinylestradiolu v plazme klesá v dvoch fázach charakterizovaných polčasmi 1 – 2 hodiny a asi 20 hodín. Z analytických dôvodov sa tieto parametre mohli stanoviť len pri vyššom dávkovaní.

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu sa stanovil asi na 5 l/kg a metabolický plazmatický klírens bol približne 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky, viaže na sérový albumín. 2 % liečiva sa vyskytujú v neviazanej forme. Etinylestradiol sa metabolizuje počas absorpcie a prvého prechodu pečeňou, čo vedie k zníženiu celkovej a variabilnej perorálnej biologickej dostupnosti. Nezmenené liečivo sa nevylučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6 s polčasom vylučovania približne 1 deň.

Rovnovážne plazmatické hladiny sa v závislosti od polčasu terminálnej eliminačnej fázy z plazmy a od denného príjmu dosiahnu po 3 – 4 dňoch a v porovnaní s jednorazovou dávkou sú vyššie o 30 – 40 %. Relatívna biologická dostupnosť etinylestradiolu z Vreye (v porovnaní s vodnou mikrokryštalickou suspenziou) bola 85 %.

Etinylestradiol v priebehu kontinuálneho používania indukuje hepatálnu syntézu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) a globulínu viažuceho kortikosteroidy (CBG). Rozsah indukcie SHBG však závisí od chemickej štruktúry a dávky súbežne podávaného progestínu. Sérové koncentrácie SHBG počas liečby Vreyou stúpajú približne zo 100 nmol/l na 300 nmol/l a sérové hladiny CBG vzrastú asi z 50 µg/ml na 95 µg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Etinylestradiol

Profil toxicity etinylestradiolu je dobre známy. Pre predpisujúceho lekára: neexistujú žiadne relevantné predklinické údaje poskytujúce informácie o bezpečnosti okrem údajov uvedených už v iných častiach informácií o lieku.

Cyproterónium-acetát

Embryotoxická/teratogenita

Skúmanie embryotoxicity u hlodavcov s použitím kombinácie oboch liečiv nepreukázalo žiadny efekt svedčiaci o teratogénnom účinku liečby počas organogenézy pred vývojom vonkajších pohlavných

orgánov. Štúdie na zvieratách odhalili, že ak sa cyproterónium-acetát podáva počas fázy embryogenézy, v ktorej dochádza k diferenciácii vonkajších genitálií, môže dôjsť k feminizácii plodov mužského pohlavia. Musí sa zvážiť možnosť, že podanie lieku Vreya ženám po 45. dni tehotenstva môže spôsobiť feminizáciu plodov mužského pohlavia.

Cyproterónium-acetát prechádza do mlieka dojčiacich žien. Približne 0,2 % dávky sa dostane k novorodencovi prostredníctvom mlieka od matky, čo zodpovedá dávke približne 1 µg/kg.

Genotoxická a karcinogénna

Uznávané testy genotoxicity prvej línie s cyproterónium-acetátom zvyčajne vykázali negatívne výsledky. Ďalšie testy však ukázali, že cyproterónium-acetát je schopný tvoriť adukty DNA (a zvyšovať reparačnú aktivitu DNA) v pečenečných bunkách potkanov a opíc, rovnako aj v čerstvo izolovaných ľudských hepatocytoch. Táto tvorba aduktov DNA bola zistená pri expozíciách očakávaných pri odporúčanom dávkovaní cyproterónium-acetátu. Dôsledkom *in vivo* liečby cyproterónium-acetátom u potkanov bol zvýšený výskyt fokálnych, možno prekancerózných poškodení funkcie pečene, ktorej bunkové enzýmy boli zmenené u samíc potkanov. Klinický význam týchto zistení je v súčasnosti neistý. Zatiaľ neexistujú žiadne náznaky, že by sa u ľudí zvýšil výskyt nádorov pečene.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
povidón K25 (E1201)
stearát horečnatý (E470B)
mastenec (E553B)

Obalová vrstva:

sacharóza
uhličitan vápenatý (E170)
makrogol 6000
mastenec (E553B)
oxid titaničitý (E171)
povidón K90 (E1201)
glycerol 85 % (E422)
vosk, montánný (E912), glykolovaný

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárny obal:

Kalendárové blistrové balenie vyrobené z PVC/hliníkovej fólie.

Veľkosť balenia:
Škatulky obsahujúce 1x21, 3x21 alebo 6x21 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

HEATON k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0123/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. decembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025