

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Vreya-valmistetta tulee käyttää aknen hoitoon vain siinä tapauksessa, että paikallinen hoito tai systeemiset antibiootit eivät tuota 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 injektio päivänä. 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 lisäehkäisyä 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 lisäehkäisyä 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 vaihdevuosisien 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 ehkäisy menetelmän 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 pahanlaatuinen 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.
- Tunteuttomasta 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 dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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 laskimotromboemboolian riski ei-käyttäjiin verrattuna (esim. syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia). Laskimotromboemboolian riski on suurimmillaan yhdistelmäehkäisytablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana. Tämä suurentunut riski on kuitenkin pienempi kuin raskauteen liittyvä laskimotromboemboolian 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 laskimotromboemboolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboemboolian lisääntynyt riski on suurin Vreya-valmisteiden ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen tai vaihdon yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboembooliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.
- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboolian 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 valtimotromboemboolian (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 puuroutuminen 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 tromboemboolisten 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 erikoislääkärin 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 erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
 - Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
 - Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).
 - Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman 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 tromboosilöydöksen 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 (riskisuhde 1,24). Tämä lisäriski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai niitä hiljattain käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien lisämäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskin 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.

Muut sairaudet

- Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai positiivinen hypertriglyseridemian sukuanamneesi, voi olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.
- Monilla yhdistelmäehkäisytablettien tai etinyyliestradioli 0,035mg/syproteroniasetaatti 2mg 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, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Eksogeenisen estrogeenin aiheuttamia angioedeeman oireita voi ilmaantua tai ne voivat pahentua naisilla, joilla on hereditaarinen angioedeema.
- 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.
- Kliinisisä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviiriin kanssa tai ilman sitä, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia 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 pahenemista ja Dubin-Johnsonin oireyhtymän ja Rotorin oireyhtymän kliinisiä oireita.
- Maksaläiskää voi joskus esiintyä. Etenkin maksaläiskille alttiiden naisten, joilla on esiintynyt maksaläiskää 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Valmiste sisältää myös sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule 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 kliinistä 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 kuukautiskierron 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-proteasiinestäjät 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 proteasiinestäjällä 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/progestoenei-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. titsanidiini) kasvuun.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko yhdistettynä ribaviriinin kanssa tai ilman, liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (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.

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 fibrinolyyseiparametreihin. 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	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 arviointiin)
Tutkimukset	Painonnousu		Painon lasku	
Hermosto	Päänsärky	Migreeni		
Silmät			Piilolinssien huono siedettävyyys	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Nesteretentio		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
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
- Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, raskausajan herpes (pemfigoidi), Sydenhamin korea, hemolyttis-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 harvinainen 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 herkkydestä 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.

5.2 Farmakokinetiikka

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 hoitajakson aikana. Lääkeaineen maksimikeskipitoisuudet seerumissa kohosivat tasolta 15 ng/ml (1. hoitopäivä) ensimmäisen hoitajakson loppuun mennessä tasolle 21 ng/ml ja kolmannen hoitajakson loppuun mennessä tasolle 24 ng/ml. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 2,2-kertaiseksi (1. hoitajakson loppu) ja 2,4-kertaiseksi (3. hoitajakson loppu). Vakaa tila saavutetaan noin 10 vuorokauden kuluttua. Pitkäaikaishoidossa syproteroniasetaatti kertyy hoitajaksojen 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 metaboliipuhdistumaksi 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 kortikosteroidieja 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:

sakkarooosi
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 pakkauskoost

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

29.08.2006 / 03.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2018