LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

❷ Bráni počatiu a môže spôsobiť potrat	✔ **Vreya tbl obd 1x21 (blis.Al/PVC)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 2.B - hormonálna antikoncepcia

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-18 11:54:44**
Interné číslo záznamu:	**1812**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**17/0123/06-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**97602**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03H - Antiandrogény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03HB - Antiandrogény a estrogény**
Stav:	✔ **Aktívny**
Výdaj:	★ **Viazaný**
V SR od:	**05/2006**
Cena orientačne [€]:	

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. **NÁZOV LIEKU**

Vreya

0,035 mg/2 mg obalené tablety

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá obalená tableta obsahuje 0,035 mg etinylestradiolu a 2 mg cyproterónacetátu.

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 hirzutizmu 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

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) antikoncepčné opatrenia.

Prechod z iné kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC)

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 tabliet (alebo po užití poslednej placebo tablety) z predchádzajúceho COC.

Prechod z progestagénovej metódy ("tabletka", injekcia, implantát alebo IUS).

Žena môže prejsť z „tabletky“ kedykoľvek podľa rozhodnutia, z implantátu a vnútromaternicového systému uvoľňujúceho progestagén (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) antikoncepčné opatrenia.

Používanie po potrate (1. trimester)

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

Používanie po pôrode a po potrate (2. timester)

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) antikoncepčných opatrení počas prvých 7 dní užívania tabliet. 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**, antikoncepčná ochrana je zachovaná. Zmeškaná tableta sa musí užiť čo najskôr, ako je možné a používanie zvyšných tabliet má pokračovať vo zvyčajnom čase.

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

Ďalšie opatrenia sa riadia základnými pravidlami:

1. Užívanie tabliet 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-ováriá.

Z toho vyplýva nasledovné praktické odporúčanie:

Prvý týždeň:

- Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie 2 tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní ďalších tabliet 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 tabliet sa vynechalo a čím bližšie bolo toto obdobie k pravidelnému intervalu bez tabliet, tým vyššie je riziko otehotnenia.

Druhý týždeň:

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

antikoncepčnú metódu počas nasledujúcich 7 dní.

Tretí týždeň:

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

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

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie 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

Vracanie v priebehu 3 – 4 hodín po užití tablety môže zabrániť úplnej absorpcii.

V takomto prípade sa má postupovať podľa odporúčania v časti *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. Ošetrujúci lekár má pravidelne vyhodnocovaťpotrebu 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

Detí a dospievajúci

Vreya je určená len pre ženy po prvej menštruácii.

Staršie ženy

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

Ženy s poškodenou funkciou 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 poškodenou funkciou obličiek

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie

4.3 Kontraindikácie

Tak ako iné kombinované perorálne antikoncepcie, aj Vreya obsahuje hormóny progestogén 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 Vreye 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
    - ozávažná 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 pankreatitida spojená so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Súčasný alebo predchádzajúci nádor pečene (benigný alebo maligný).
- 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 na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (pozri časti 4.4 a 4.5).

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 cyproterónacetát 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. Ošetrujúci lekár má pravidelne vyhodnocovať potrebu pokračovania v liečbe (pozri časť 4.2).

Používanie akéhokoľvek COC alebo Vreye prináša so sebou zvýšené riziko venóznej tromboembólie (VTE), vrátane hlbokej venóznej 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 trombembolizmu (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 používateliek Vreya než u používateliek 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 trombembolizmu (infarkt myokardu, prechodný ischemický záchvat).
- U používateliek hormonálnej antikoncepcie bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečeňových, 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 ložiskovým 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 trombembolizmu 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 trombembolizmus 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 zvážiť antitrombotická liečba.
- obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m^2).

- Riziko tepnových trombembolických 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 zvážiť zvýšené riziko trombembolizmu v šestonedelí (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).
- Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania Vreya (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité ukončenia používania 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 používateliek 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 užívateliek COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Pozorovaná schéma zvýšenia rizika môže byť dôsledkom skoršej diagnózy rakoviny prsníka u užívateliek COC, biologického účinku COC alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u užívateliek býva klinicky menej rozvinutá ako rakovina diagnostikovaná u žien, ktoré COC nikdy neužívali.

Pozorovaná schéma mohla byť dôsledkom skoršej diagnózy rakoviny prsníka u užívateliek OC, 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.

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:

žlčové kamene, porfýria, generalizovaný lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

- Akútne alebo chronické poškodenia funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, pokiaľ sa hodnoty funkčných pečeňových testov nevrátia do normálu. Ak sa vyskytne cholestatická žltačka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo pri používaní pohlavných hormónov v minulosti, používanie COC sa musí ukončiť.
- Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) s liekmi obsahujúcimi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu došlo k zvýšeniu transaminázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) výrazne častejšie u žien, ktoré užívali lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú kombinované hormonálne antikoncepcie (CHC) (pozri časti 4.3 a 4.5).
- 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 chloazma 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 prispôsobená 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 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 koncentrácii 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 začiatočných 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 pečeňové enzýmy sa odporúča používať ďalšiu spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

V literatúre boli zaznamenané nasledujúce interakcie:

Liečivá zvyšujúce klírens Vreye (znižujúce účinnosť Vreye indukciou enzýmov), napr.:

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

Liečivá s premenlivými účinkami na klírens Vreye:

Pri súbežnom podávaní Vreye môžu mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy vrátane kombinácií s inhibítormi HCV zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínov. 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.

Látky znižujúce klírens Vreye (inhibítory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu, 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 Vreye 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 klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napríklad teofylín) alebo k miernemu (napríklad tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu, môže zvýšiť riziko zvýšenia hladiny ALT (pozri časti 4.3 a 4.4).

Preto užívateľky Vreye musia pred začiatkom liečby týmto kombinovaným liečebným režimom prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestogén alebo nehormonálne metódy). Vreya sa môže opätovne začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmto kombinovaným liečebným režimom.

Laboratórne vyšetrenia

Používanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, ako sú biochemické parametre pečeňových, 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.

- **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 trombembolizmu (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie

Pozri časť 4.4.

Iné nežiaduce reakcie

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

	Frekvencia nežiaducich účinkov			
Orgánový systém	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, abdminálna bolesť	Zvracanie, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Žihľavka, vyrážka	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zadržiavanie tekutín		