

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vexya 0,02 mg/3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 roza filmsko obloženih tablet (aktivne tablete):

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,02 mg etinilestradiola in 3 mg drospirenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 44 mg laktoze monohidrat

4 bele placebo (neaktivne) filmsko obložene tablete:

Te tablete ne vsebujejo zdravilne učinkovine.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 89,5 mg brezvodne laktoze

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivna tableta je roza, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 5,7 mm.

Placebo tableta je bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 5,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Vexya je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – *venous thromboembolism*), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Vexya v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - *combined hormonal contraceptives*) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Vexya

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati neprekinjeno 28 dni zapored, vsak dan po eno tableto. Vsak naslednji pretisni omot je treba načeti dan po zaužitju zadnje tablete predhodnega pretisnega omota.

Odtegnitvena krvavitev običajno nastopi 2–3 dni po pričetku jemanja placebo tablet (zadnja vrsta) in lahko traja vse do začetka naslednjega pretisnega omota.

Začetek jemanja zdravila Vexya

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC), nožničnega prstana ali transdermalnega obliža)

Ženska mora začeti jemati zdravilo Vexya dan potem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilni učinkovini) njenega predhodnega kombiniranega hormonskega kontraceptiva oziroma najkasneje na dan, ki sledi obdobju brez tablet oziroma na dan, ki sledi obdobju jemanja placebo tablet njenih predhodnih kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Vexya jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z metode s samim progestagenom (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS - *intrauterine system*), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij na dan, ko bi morala prejeti naslednjo injekcijo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne jemati to zdravilo takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptivov izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Placebo tablete iz zadnje (4.) vrste pretisnega omota lahko spregledate. Vendar pa je treba izpuščene placebo tablete zavreči, da bi preprečili nenamerno podaljšanje obdobja jemanja placebo tablet. Naslednja navodila se nanašajo le na **izpuščene aktivne tablete**:

Če uporabnica vzame katero koli tableto **manj kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če uporabnica vzame katero koli tableto **več kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru izpuščenih tablet se ravnamo po naslednjih dveh osnovnih pravilih:

1. priporočeno obdobje brez tablet s hormonom je 4 dni, jemanja tablet se ne sme nikoli prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično–hipofizno–ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

- 1.-7. dan

Uporabnica mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih

sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet kot je pozabila vzeti in bližje kot so obdobju jemanja placebo tablet, večje je tveganje za zanositev.

- 8.-14. dan

Uporabnica mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Če pa je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih sedmih dneh uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

- 15.-24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje obdobje jemanja placebo tablet. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Uporabnica mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati.
Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi aktivnih tablet. 4 placebo tablete iz zadnje vrste mora zavreči. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota mora začeti takoj. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz trenutnega pretisnega omota. V tem primeru naj naslednje 4 dni jemlje placebo tablete iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je izpustila tablete, in naj potem nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja placebo tablet ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete je potrebno novo (nadomestno) tableto vzeti takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče, naj novo tableto vzame v 24 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če je minilo že več kot 24 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2. »Ravnanje v primeru izpuščenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno (dodatne) tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Za odložitev mesečne krvavitve mora ženska nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Vexya, ne da bi vzela placebo tablete iz trenutnega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar le dokler ni vzela vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Vexya naj nadaljuje po obdobju jemanja placebo tablet.

Za odložitev mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, se lahko skrajša njeno naslednje obdobje jemanja placebo tablet za toliko dni, kolikor želi. Kolikor krajše je to obdobje, toliko večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitev ali

krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri spodaj naštetih stanjih. Če se katero od teh stanj pojavi prvič med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem zdravila takoj prenehati.

- Prisotnost ali tveganje za vensko trombembolijo (VTE)
 - venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulantami) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – *deep venous thrombosis*] ali pljučna embolija [PE – *pulmonary embolism*]);
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko trombembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S;
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4);
 - veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE – *arterial thromboembolism*)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris);
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka [TIA – *transient ischaemic attack*]);
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko trombembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi;
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija.
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne vrnejo na normalne vrednosti;
- huda ledvična okvara ali akutna ledvična odpoved;
- prisotnost ali anamneza tumorjev na jetrih (benignih ali malignih);
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojke) ali sum nanje;
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice.

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (zdravilne učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Vexya pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Vexya prekiniti.

V primeru suma ali potrjene VTE ali ATE je treba z jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov prekiniti. V primeru uvedbe zdravljenja z antikoagulantami, je treba uvesti ustrezno alternativno kontracepcijo zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

Bolezni obtočil

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Vexya, je lahko tveganje do dvakrat večje.** Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Vexya, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

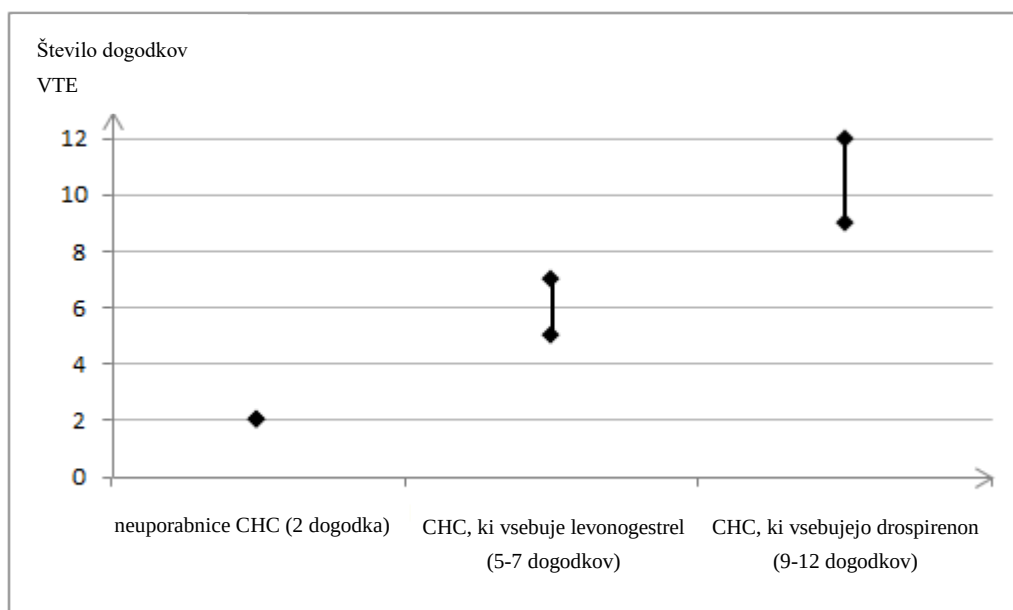
Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Vexya je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko

¹ Ti dogodki so bili ocenjeni iz skupnih podatkov epidemioloških študij z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila primerjana s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

² Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Vexya ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- otekllost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske trombembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske trombembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Vexya je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska trombembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane hormonske kontraceptive (CHC), vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati sočasnemu učinkom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, npr. humanemu papilomavirusu (HPV), še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive (CHC). Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja CHC. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale CHC, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo CHC, bioloških učinkov CHC ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki so kdajkoli jemale CHC, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki CHC niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale CHC, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih tumorjih na jetrih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje CHC, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno-diagnostično upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Uporaba visokoodmernih CHC (50 µg etinilestradiola) zmanjša tveganje za pojav raka endometrija in jajčnika. Če to velja tudi za CHC z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

Druga stanja

Progestin v zdravilu Vexya je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V klinični študiji so med jemanjem drospirenona pri nekaterih ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, vendar ne značilno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motenim delovanjem ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji referenčne vrednosti, priporočljivo med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu, kar je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo CHC, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je upravičeno takojšnje prenehanje jemanja CHC. Če se med jemanjem CHC pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje CHC prenehati. Če se z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je to primerno, CHC ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem CHC lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem CHC ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana izguba sluha.

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja CHC, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba z jemanjem CHC prenehati.

Čeprav lahko CHC vplivajo na periferno odpornost proti inzulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne CHC (vsebnost < 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem CHC skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Poročali so, da je med jemanjem CHC prišlo do poslabšanja endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo CHC izogibati soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Ena roza tableta tega zdravila vsebuje 44 mg laktoze monohidrat na tableto, ena bela tablete vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze na tableto. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ki so na dieti brez laktoze, morajo upoštevati navedeno količino.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska jemati zdravilo Vexya ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Vexya v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva navodila. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost CHC se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC) se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, ki traja približno tri cikle.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju jemanja placebo tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala CHC v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo CHC ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem CHC izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev morebitnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Vexya

Medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in drugih zdravil lahko povzroči vmesne krvavitve in/ali neuspešnost kontracepcije. V literaturi so poročali o naslednjih medsebojnih delovanjih.

Presnova jeter

Medsebojno delovanje se lahko pojavi z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoina, barbituratov, primidona, karbamazepina, rifampicina, bosentana in zdravil proti HIV (npr. ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi okskarbazepina, topiramata, felbamata, grizeofulvina in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Na splošno je največja indukcija encimov opazna v okoli 10 dneh in lahko traja še najmanj 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

Vpliv na enterohepatični krvni obtok

Tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, kot so penicilini in tetraciklini, so poročali o neučinkovitosti kontracepcije. Mehanizem tega učinka ni razjasnjen.

Ravnanje

Ženske, ki se kratkotrajno zdravijo s katero od zgoraj omenjeno skupino zdravil ali posamezno zdravilno učinkovino (zdravila, ki inducirajo jetrne encime), razen z rifampicinom, bi morale, v obdobju sočasnega jemanja takšnega zdravila in sedem dni po prenehanju njegovega jemanja, poleg kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženske, ki se zdravijo z rifampicinom, morajo poleg CHC uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo ves čas zdravljenja in še 28 dni po prenehanju zdravljenja.

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (razen z rifampicinom, glejte zgoraj), morajo uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo še sedem dni po prenehanju zdravljenja.

Če sočasno jemanje drugih zdravil traja dalj časa kot jemanje aktivnih tablet iz trenutnega pretisnega omota CHC, morajo ženske zavreči placebo tablete in takoj začeti z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota CHC.

Glavni presnovki drospirenona v človeški plazmi nastanejo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Vpliv zdravila Vexya na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Glede na inhibicijske študije *in vitro* ter študije medsebojnega delovanja *in vivo* pri prostovoljkah, ki so jemale omeprazol, simvastatin in midazolam kot označevalni substrat, je medsebojno delovanje drospirenona v odmerkih 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin malo verjetna.

- Druga medsebojna delovanja

Pri bolnicah brez ledvične okvare sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila Vexya z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, plazemskimi koncentracijami (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vezočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnost renina v plazmi in plazemskega aldosterona, kar je posledica njegovega blagega antimineralokortikoidnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Vexya ni indicirano za uporabo med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Vexya zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane hormonske kontraceptive (CHC); prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je ženska med nosečnostjo nenamerno jemala CHC.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem CHC med nosečnostjo niso podale dokazov o dejanskem pojavljanju neželenih učinkov pri človeku.

Podatkov, ki so na voljo o jemanju zdravila Vexya med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o negativnih učinkih zdravila Vexya na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Pri ponovni uvedbi zdravila Vexya je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Dojenje

CHC lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato uporaba CHC na splošno ni priporočljiva, dokler doječa mati otroka povsem ne neha dojiti. Med jemanjem CHC se lahko v materino mleko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

Plodnost

Zdravilo Vexya je indicirano za zaščito pred nosečnostjo. Glede informacij o povrnitvi plodnosti glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med jemanjem zdravila Vexya so bili opisani naslednji neželeni učinki.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnost je ocenjena glede na podatke iz kliničnih preskušanj. Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Vexya kot peroralnega kontraceptiva ali za zdravljenje zmernih navadnih aken (aken vulgaris), po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in z izrazi klasifikacije MedDRA.

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)	redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)	neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija trombocitemija	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema			endokrine motnje	
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit anoreksija hiperkaliemija hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	čustvena nestabilnost	depresija živčnost zaspanost	anorgazmija nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica parestezije	vrtočlavica tremor	
Očesne bolezni			konjunktivitis suhe oči očesne bolezni	
Srčne bolezni			tahikardija	
Žilne bolezni		migrena	arterijska	

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)	redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)	neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		varikozne vene hipertenzija	trombembolija venska trombembolija flebitis žilne bolezni epistaksa sinkopa	
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu bruhanje dispepsija flatulenca gastritis driska	napihnjjen trebuh prebavne motnje napolnjenost prebavil hiatusna hernija oralna kandidoza zaprtost suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika holecistitis	
Bolezni kože in podkožja		akne srbenje izpuščaj	kloazma ekcem alopecija akneiformni dermatitis suha koža nodozni eritem hipertrihoza kožne spremembe kožne strije kontaktni dermatitis fotosenzitivni dermatitis kožni nodul	multiformni eritem
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu bolečine v udih mišični krči		
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah metroragija* amenoreja	nožnična kandidoza bolečine v predelu medenice povečanje dojk fibrocistične dojke krvavitev iz maternice/nožnice* izcedek iz spolovil oblivi vročice vaginitis menstruacijske motnje	disparevnija vulvovaginitis pokoitalna krvavitev odtegnitvena krvavitev cista dojke hiperplazija dojk neoplazma dojk polip na materničnem vratu atrofija endometrija cista na jajčniku	

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	občasni (≥1/1.000 do <1/100)	redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		dismenoreja hipomenoreja menoragija suhost nožnice sumljiv izvid brisa po Papanicolaou zmanjšan libido	povečanje maternice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija povečano potenje edem (generalizirani edem, periferni edem, edem obraza)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

* neredne krvavitve med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi minejo

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive (CHC), so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo CHC, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so opisani v poglavju 4.4:

- hipertenzija;
- tumorji na jetrih;
- pojav ali poslabšanje bolezni, pri katerih povezava z jemanjem CHC ni zanesljivo dokazana: Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski eritematozni lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova horea, hemolitični uremični sindrom, holestatska zlatenica;
- kloazma;
- zaradi akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter bo morda potrebno prekiniti uporabo CHC, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti;
- pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem CHC. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Vexya še ni. Na podlagi splošnih izkušenj s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi se lahko v primeru uporabe prevelikega odmerka aktivnih tablet pojavijo naslednji simptomi: navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Antidota ni, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi, gestageni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks za neuspešnost metode: 0,41 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 0,85).
Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode + nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 1,30).

Kontracepcijski učinek zdravila Vexya temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša zaviranje ovulacije in spremembe v endometriju.

Pri študiji zaviranja ovulacije v 3 ciklih, kjer so primerjali drospirenon 3 mg/etinilestradiol 0,20 mg pri 24-dnevnem režimu in 21-dnevnem režimu, je bil 24-dnevni režim povezan z večjim zaviranjem razvoja foliklov. Po namerni uvedbi napačnega odmerjanja v 3 ciklu zdravljenja je večji delež žensk iz 21-dnevnega režima kazalo aktivnost jajčnikov vključno s podivjanimi ovulacijami v primerjavi z ženskami iz 24-dnevnega režima. Aktivnost jajčnikov se je vrnila na vrednosti pred zdravljenjem med ciklusom po zdravljenju pri 91,8 % ženskah iz 24-dnevnega režima.

Zdravilo Vexya je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestogen drospirenon. Pri terapevtskih odmerkih ima drospirenon tudi antiandrogene in blage antimineralokortikoidne lastnosti. Estrogene, glukokortikoidne in antiglukokortikoidne aktivnosti nima. Zaradi tega je farmakološki profil drospirenona zelo podoben farmakološkemu profilu naravnega hormona progesterona.

Klinične študije kažejo, da blage antimineralokortikoidne lastnosti zdravila Vexya povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Izvedeni sta bili dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani s placebo nadzorovani študiji, ki sta ovrednotili uspešnost in varnost zdravila Vexya pri ženskah z zmerno obliko navadnih aken (aken vulgaris).

V primerjavi s placebom se je po šestih mesecih zdravljenja z zdravilom Vexya, statistično značilno zmanjšalo število vnetnih lezij za 15,6% (49,3% v primerjavi s 33,7%), nevnetnih lezij za 18,5% (40,6% v primerjavi s 22,1%) in skupno število lezij za 16,5% (44,6% v primerjavi s 28,1%). Vrednoteno z lestvico ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*), je tudi večji odstotek preiskovancev dosegel oceni "čista koža" ali "skoraj čista koža", in sicer 11,8 % (18,6 % v primerjavi s 6,8 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drospirenon

Absorpcija

Peroralno uporabljeni drospirenon se hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, ki je približno 38 ng/ml, doseže približno 1–2 uri po zaužitju enkratnega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi se koncentracija drospirenona v serumu zmanjšuje s terminalnim razpolovnim časom 31 ur.

Drospirenon se veže na serumski albumin, ne veže pa se na spolne hormone vezoči globulin (SHBG - *sex hormone binding globulin*) ali kortikoide vezoči globulin (CBG - *corticoid binding globulin*). Samo 3–5 % skupne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne v obliki prostih steroidov. Povečanje ravni SHBG, ki ga sproži etinilestradiol, ne vpliva na vezavo drospirenona na serumske beljakovine. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kisl oblika drospirenona, ki nastane z razprtljem laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat. Oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon se v manjši meri presnovi s citokromom P450 3A4, in *in vitro* dokazano zavre ta encim ter citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

Izločanje

Stopnja presnovnega očistka drospirenona v serumu je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/ kg. V nespremenjeni obliki se drospirenon izloča le v sledih. Presnovki drospirenona se izločajo z blatom in urinom v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov z urinom in blatom je približno 40 h.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje koncentracije drospirenona v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja, okoli 70 ng/ml, dosežene po približno 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se zaradi razmerja terminalnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja poveča za približno faktor 3.

Posebne skupine

Vpliv okvare ledvic

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja pri ženskah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina CLcr, 50–80 ml/min) so bile primerljive s koncentracijami pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ravni drospirenona pri ženskah z zmerno okvaro ledvic (CLcr 30–50 ml/min) so bile za povprečno 37 % večje kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Prav tako so drospirenon dobro prenašale ženske z blago do zmerno okvaro ledvic. Uporaba drospirenona ni imela nobenih klinično pomembnih učinkov na raven kalija v serumu.

Vpliv okvare jeter

V študiji enkratnih odmerkov je bil očistek po peroralni uporabi (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri ženskah z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano s kakršnokoli značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Tudi pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravile s spironolaktonom (dva dejavnika, ki lahko povzročita nagnjenost k hiperkaliemiji), niso opazili povečanja koncentracij kalija v serumu nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Sklepamo lahko, da uporabnice z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona ali etinilestradiola med Japonkami in belkami niso opazili.

Etinilestradiol

Absorpcija

Peroralno zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju enkratnega odmerka. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je pri približno 25 % preiskovank zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola, pri drugih pa ni bilo sprememb.

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično veže na serumske albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se predsistemske konjugira v sluznici tankega črevesa in v jetrih. Primarno se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči v nespremenjeni obliki, je nepomemben. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 2,0 do 2,3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah zdravila Vexya, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri zarodkih podgan, ne pa pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne filmsko obložene tablete (roza):

- **Jedro tablete:**
 - laktoza monohidrat
 - predgelirani koruzni škrob
 - povidon K-30 (E1201)
 - premreženi natrijev karmelozat
 - polisorbat 80 (E433)
 - magnezijev stearat (E572)
- **Filmska obloga tablete:**

- polivinilalkohol
- titanov dioksid (E171)
- makrogol 3350
- smukec (E553b)
- rumeni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)
- črni železov oksid (E172)

Placebo filmsko obložene tablete (bele):

- **Jedro tablete:**
 - brezvodna laktoza
 - povidon K-30 (E1201)
 - magnezijev stearat (E572)
- **Filmska obloga tablete:**
 - polivinil alkohol
 - titanov dioksid (E171)
 - makrogol 3350
 - smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren do rahlo neprozoren PVC/PVdC-Al pretisni omot.

Velikost pakiranj:

- 1 x 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih tablet in 4 placebo tablete)
- 3 x 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih tablet in 4 placebo tablete)
- 6 x 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih tablet in 4 placebo tablete)
- 13 x 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih tablet in 4 placebo tablete)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heaton k.s.
Na Pankráci 14
14000 Praga 4
Češka

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01636/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.05.2016