

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vexya 0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*24 ružových filmom obalených tabliet (aktívne tablety):*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,02 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenonu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 44 mg, 1 tableta obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka.

*4 biele placebo (neaktívne) filmom obalené tablety:*

Tableta neobsahuje liečivá.

Pomocná látka so známym účinkom: bezvodá laktóza 89,5 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Aktívna tableta je ružová, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 5,7 mm.

Placebo tableta je biela, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 5,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Vexya sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Vexye porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

perorálne použitie

Dávkovanie

**Ako užívať Vexyu**

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, v poradí naznačenom na blistrovom balení. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho blistra začína nasledujúci

deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho blistra. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2.-3. deň po začatí užívania placebo tabliet (posledný rad) a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho blistra.

### Ako začať s užívaním Vexye

- Ak sa v predchádzajúcom mesiaci nepoužila žiadna hormonálna antikoncepcia .  
Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu používateľky (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).
- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti).

Používateľka má prednostne začať užívať Vexyu nasledujúci deň po užití jej poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predošlej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používal vaginálny krúžok alebo transdermálna náplasť, používateľka má začať užívať Vexyu najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútro maternicového systému uvoľňujúceho len gestagén (intrauterine system, IUS)

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže používateľka prejsť na užívanie Vexye kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch ju treba poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Používateľka môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) vylúčiť gravidita alebo používateľka musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

### Postup pri vynechaní tabliet

Placebo tablety z posledného (štvrtého) radu blistra sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet. Nasledovné odporúčanie sa vzťahuje len na **vynechanie aktívnych tabliet**:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Používateľka má užiť tabletu hneď ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Odporúčaný interval užívania tabliet bez hormónov sú 4 dni, užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní.

2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária sa vyžaduje nepretržité sedemdnňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1.-7. deň

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, akou je napríklad kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- 8.-14. deň

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

- 15.-24. deň

Vzhľadom na nastávajúcu fázu užívania placebo tabliet je bezprostredné nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Upravením schémy užívania tabliet je však možné predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety používateľka užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má používateľka zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše aj ďalšie opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase, až kým nedoužíva aktívne tablety. Štyri placebo tablety z posledného radu sa musia odstrániť. Okamžite sa musí začať užívanie z nasledujúceho blistrového balenia. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých aktívnych tabliet z druhého blistrového balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasne používaného blistrového balenia. Potom má užívať placebo tablety z posledného radu počas 4 dní vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne pokračuje v užívaní z ďalšieho blistrového balenia.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia vo fáze užívania placebo tabliet, musí sa zväziť možnosť gravidity.

### **Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 24 hodín, ohľadom vynechaných tabliet sa postupuje podľa pokynov, uvedených v časti 4.2 „Postup

pri vynechaní tabliet“. Ak používateľka nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť tabletu (tablety) navyše z ďalšieho blistrového balenia.

### **Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Ak si používateľka praje oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Vexye bez užívania placebo tabliet zo súčasne používaného blistra. Oddaľovať menštruáciu možno až do doužívania aktívnych tabliet z druhého blistra. Počas tohto času sa u používateľky môže objaviť medzimenštručné krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Vexye.

Ak si používateľka praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila nasledujúcu fázu užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania tabliet z nasledujúceho blistra sa vyskytne medzimenštručné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

### **Dodatočné informácie o použití u osobitných populácií**

#### *Pediatrická populácia*

Vexya je indikovaná až po prvej menštruácii.

#### *Staršie pacientky*

Vexya nie je indikovaná po menopauze.

#### *Pacientky s poruchou funkcie pečene*

Vexya je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

#### *Pacientky s poruchou funkcie obličiek*

Vexya je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením obličiek alebo s akútnym zlyhávaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

## **4.3 Kontraindikácie**

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania CHC, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
  - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
  - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
  - Cieвне mozgové ochorenie - prítomná cieвне mozgová príhoda, cieвне mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).

- Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
- Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
  - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
  - závažná hypertenzia,
  - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu hodnôt pečeňových funkcií na referenčné hodnoty
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhanie obličiek
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo maligne) alebo ich výskyt v anamnéze
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie liekov obsahujúcich ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekov, ktoré obsahujú glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Vexye sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Vexye. V prípade podozrenia alebo potvrdenia VTE alebo ATE sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa začať s adekvátnou alternatívnou antikoncepciou z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

- Poruchy cirkulácie

##### Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Dosiaľ nie je známe, aké je riziko s Vexyou v porovnaní s liekmi s nižším rizikom.. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

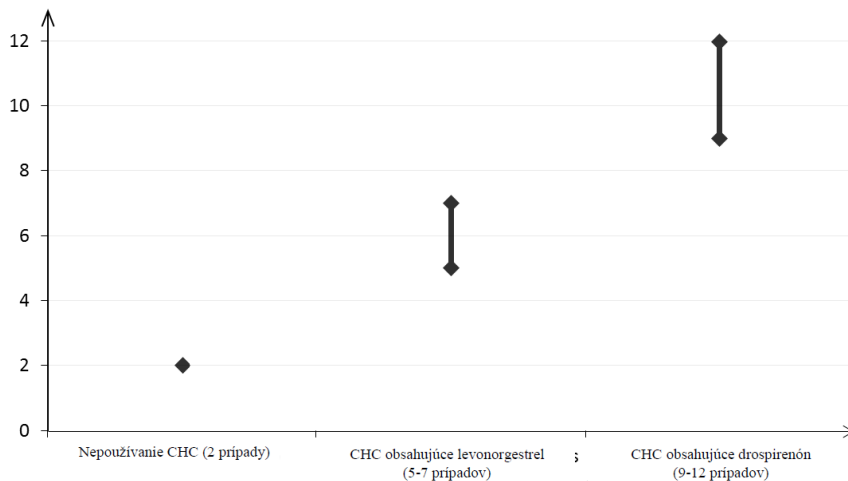
Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré užívajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní so 6<sup>2</sup> ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

### Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

Počet prípadov  
VTE



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Vexya je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
-----------------	----------

<sup>1</sup> Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

<sup>2</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadoch) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je zvažiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Vexye nepreruší včas, má sa zvažiť antitrombotická liečba
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zvažiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### **Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)**

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### **Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)**

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### **Rizikové faktory pre vznik ATE**

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Vexya je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### **Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### **Príznaky ATE**

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,



- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudí, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

#### • **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých používateľiek COC (> 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papiloma vírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) rakoviny prsníka diagnostikovanej u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnostike uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

#### • **Ostatné stavy**

Gestagénová zložka Vexye je antagonist aldosterónu s kálium šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie koncentrácií draslíka. V klinickej štúdii sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek a súbežne užívajúcich lieky šetriace draslík koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nevýznamne zvýšili. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a k hornej hranici sa blížiacimi hodnotami draslíka v sére pred liečbou, a najmä pri súbežnom podávaní liekov šetriacich draslík, sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou, alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je oprávnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť ak je možné dosiahnuť normotenzné hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou aj v súvislosti s užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC nie je preukázané: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych alebo chronických poruchách pečenevej funkcie až do času, kým sa markery pečenevej funkcie vrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltáčky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili počas gravidity alebo predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus, užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

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.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasmu gravidarum. Používateľky so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

### **Vexya obsahuje laktózu a sodík**

Každá ružová tableta tohto lieku obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy, každá biela tableta obsahuje 89,5 mg bezvodnej laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ružovej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Vexye sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Vexye v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

### **Znížená účinnosť**

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechajú aktívne tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo ak sa súčasne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

### **Znížená kontrola cyklu**

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa objaví po predchádzajúcom období pravidelných cyklov, má sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas fázy užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je používateľka gravidná. Ak sa však COC neužívala pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred pokračovaním užívania COC vylúčiť gravidita.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť preskripčné informácie súčasne užívaných liekov.

- Účinky ďalších liekov na užívanie Vexye

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

#### **Manažment liečby**

Indukcia enzýmov sa môže objaviť už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po prerušení liečby liekom môže indukcia enzýmov pretrvávajúť približne 4 týždne.

#### **Krátkodobá liečba**

Ženy, ktoré sa liečia niektorými liekmi indukujúcimi enzýmy majú ako doplnok k COC dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcie. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súčasnej liečby a ďalších 28 dní po ukončení liečby.

Ak súčasne užívanie liekov zasiahne aj do obdobia po využívaní všetkých aktívnych tabliet s liečivami z balenia, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a má sa ihneď začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

#### **Dlhodobá liečba**

Ak sú ženy dlhodobo liečené liečivami indukujúcimi enzýmy, odporúča sa používať inú spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

V literatúre boli hlásené nasledujúce interakcie.

*Látky zvyšujúce klírens COC (znižujú účinnosť COC indukciou enzýmov) napríklad:*

barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV infekciu ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

*Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:*

Mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môžu pri súbežnom podávaní s COC zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Preto sa musia konzultovať preskripčné informácie liekov na súbežnú liečbu HIV/HCV, s cieľom identifikovať možné interakcie a akékoľvek príslušné odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy, ktoré sú liečené inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy, používať dodatočnú bariérovú antikoncepčnú metódu.

*Látky, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov pretrváva neznámy.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň)/etinylestradiol (0,02 mg/deň) súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC (0-24h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne v uvedenom poradí.

- Účinky Vexye na užívanie iných liekov

COC môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Z *in vivo* štúdií zameraných na liekové interakcie u dobrovoľníčok užívajúcich omeprazol, simvastatín a midazolam ako značkovací substrát vyplýva, že klinicky relevantná interakcia drospirenónu v 3 mg dávke s metabolizmom ďalších liečiv, sprostredkovaným enzýmom cytochróm P450, je nepravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klírensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, ktorá spôsobuje slabý (napr. teofylín) alebo stredný (napr. tizanidín) nárast ich plazmatickej koncentrácie.

- Farmakodynamické interakcie

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

Preto musia používateľky Vexye pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepcia obsahujúca len gestagén alebo nehormonálne metódy). Vexya sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka

v sére. Súbežné užívanie Vexye a antagonistov aldosterónu alebo kálium šetriacich diuretik sa však neštudovalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Iné formy interakcie

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenejých, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením drospirenón zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Vexya nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Vexye dôjde ku gravidite, liek sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny účinok v prípade, že COC bola nedopatrením užívaná počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej aktivity liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom užívania Vexye počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia Vexye na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Vexye treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4)

##### Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

##### Fertilita

Vexya je indikovaná na zabránenie otehotnenia. Informácie na obnovenie plodnosti, pozri časť 5.1.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Informácie o závažných nežiaducich účinkoch vyskytujúcich sa u používateľiek COC nájdete aj v časti 4.4.

V priebehu užívania Vexye sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA system organ classes, MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní. Na popis určitej reakcie a jej synonymum a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA.

**Nežiaduce liekové reakcie, ktoré súviseli s užívaním Vexye ako perorálnej antikoncepcie alebo na liečbu stredne závažného *acne vulgaris* podľa tried orgánových systémov MedDRA a terminológie MedDRA**

Trieda orgánového systému (MedDRA verzia 9.1)	časté (≥1/100 až <1/10)	menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
<b>Infekcie a nákazy</b>			kandidóza	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			anémia trombocytémia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			alergické reakcie	precitlivenosť, exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			poruchy endokrinného systému	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			zvýšená chuť do jedla anorexia hyperkaliémia hyponatriémia	
<b>Psychické poruchy</b>	emocionálna labilita	depresia nervozita somnia	anorgazmia insomnia	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	závrat parestézia	vertigo tremor	
<b>Poruchy oka</b>			konjunktivitída suché oči ochorenia oka	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			tachykardia	
<b>Cievne poruchy</b>		migréna kŕčové žily hypertenzia	flebitída cievne poruchy epistaxa synkopa venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE)	

<b>Trieda orgánového systému (MedDRA verzia 9.1)</b>	<b>časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>menej časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>zriedkavé (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)</b>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea	bolesť brucha vracanie dyspepsia flatulencia gastritída hnačka	zväčšené brucho gastrointestinálna porucha pocit plnosti žalúdka a čriev hiátová hernia orálna kandidóza zápcha sucho v ústach	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			bolesť žlčníka a žlčovodov cholecystitída	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		akné pruritus vyrážka	chloazma ekzém alopécia akneiformná dermatitída suchá koža erythema nodosum hypertrichóza poruchy kože kožné strie kontaktná dermatitída fotosenzitívna dermatitída kožné uzlíky	erythema multiforme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		bolesť chrbta bolesť končatín svalové kŕče		

<b>Trieda orgánového systému (MedDRA verzia 9.1)</b>	<b>časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>menej časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>zriedkavé (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)</b>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	bolesť prsníkov metrorágia* amenorea	vaginálna kandidóza bolesť v panve zväčšenie prsníkov fibrocystové prsníky krvácanie z maternice/pošvy* výtok z pohlavných orgánov návaly horúčavy vaginitída menštruačné poruchy dysmenorea hypomenorea menorágia suchosť v pošve podozrivý Papov test znížené libido	dyspareunia vulvovaginitída krvácanie po pohlavnom styku krvácanie z vysadenia cysty v prsníkoch hyperplázia prsníkov neoplazmy prsníkov polypy v krčku maternice atrofia endometria ovariálne cysty zväčšenie maternice	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		asténia zvýšené potenie edém (generalizovaný edém, periférny edém, edém tváre)	nevoľnosť	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti	

\* nepravidelnosti krvácania zvyčajne vymiznú pokračovaním liečby

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;



- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty,
- u žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

U používateľiek perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

#### *Interakcie*

Interakcie iných liekov (induktorov enzýmov) s perorálnou antikoncepciou môžu viesť k medzimenštruálnemu krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepčného účinku (pozri. časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

S predávkovaním Vexyou ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou, sa môžu v prípade predávkovania aktívnymi tabletami vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat ktoré ešte nemali menštruáciu, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina (ATC): pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie  
ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,41 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 0,85)  
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,80 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 1,30).

Antikoncepčný účinok Vexye je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Za najdôležitejšie z nich sa považujú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Počas štúdie trvajúcej tri cykly, ktorá sledovala inhibíciu ovulácie a porovnávala podávanie drospirenonu 3 mg/etinylestradiolu 0,020 mg v 24 dennom dávkovacom režime oproti 21 dennému dávkovaciemu režimu, vykázal 24 denný režim väčšie potlačenie vývoja folikulov. Po zámerne vyvolaných chybách dávkovania počas tretieho cyklu liečby sa u vyššieho počtu žien s 21 denným režimom preukázala ovariálna aktivita, vrátane výskytu ovulácie v porovnaní so ženami s 24 denným režimom. Ovariálna aktivita sa počas cyklu po ukončení liečby vrátila na úroveň pred začatím liečby u 91,8 % používateľiek s 24 denným režimom.

Vexya je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenon. V terapeutickom dávkovaní má drospirenon tiež antiandrogénne a mierne antimineralkortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenonu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti Vexye vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

Na posúdenie účinnosti a bezpečnosti Vexye u žien so stredne ťažkým acne vulgaris sa vykonali dve multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie.

Po šiestich mesiacoch liečby v porovnaní s placebom bola preukázaná štatisticky významne väčšia 15,6 %-ná (49,3 % verzus 33,7 %) redukcia zápalových lézií, 18,5 %-ná (40,6% verzus 22,1 %) nezápalových lézií a 16,5 %-ná (44,6 % verzus 28,1 %) celkového počtu lézií. Okrem toho vyššie percento jedincov 11,8 % (18,6 % verzus 6,8 %) malo hodnotenie pleti „čistá“ alebo „takmer čistá“ podľa škály ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Drospirenón

#### Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 – 2 hodiny po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85 %. Súbežné podanie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

#### Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové koncentrácie drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 h. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3-5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdánlivý distribučný objem drospirenónu je  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformácia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rozsiahlo metabolizuje. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslé formy drospirenónu, ktoré vznikajú otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, vznikajúci redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovaného prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenón je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

#### Eliminácia

Metabolický klírens drospirenónu v sére je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 h.

#### Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po asi 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospirenónu v sére zvýšia približne trojnásobne.

#### Osobitné populácie

##### *Vplyv poruchy funkcie obličiek*

U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CL<sub>Cr</sub> 50-80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CL<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenónom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym až stredne

závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

#### *Vplyv poruchy funkcie pečene*

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdií s jednorazovým podaním pozorovaný približne 50 %-ný pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírnsu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u žien s diabetes mellitus a pri súbežnej liečbe spironolaktónom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

#### *Etnické skupiny*

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a používateľkami bielej rasy.

### **Etinylestradiol**

#### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol plazmatickej koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahne za 1-2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60 %. Súbežné prijímanie potravy znížilo biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25 % skúmaných jedincov, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

#### Distribúcia

Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna distribučná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5 %) a indukuje zvýšenie sérových koncentrácií SHBG a globulínu, viažuceho kortikoidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

#### Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

#### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia 2,0 až 2,3-násobne.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Na laboratórnych zvieratách sa účinky drospirenónu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity odhalili na zvieratách embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druho špecifické. Pri podaní dávok prekračujúcich dávky pri užívaní Vexye sa pozorovalo pôsobenie na pohlavné diferencovanie

na plodoch potkanov ale nie u opíc. Štúdie hodnotiace environmentálne riziko preukázali, že etinylestradiol a drospirenón majú potenciál predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Aktívne filmom obalené tablety (ružové)

- Jadro tablety
  - monohydrát laktózy
  - predželatinovaný škrob (kukuričný)
  - povidón K-30 (E1201)
  - sodná soľ kroskarmelózy
  - polysorbát 80 (E433)
  - stearát horečnatý (E470b)
- Filmový obal tablety
  - polyvinylalkohol
  - oxid titaničitý (E171)
  - makrogol 3350
  - mastenec (E553b)
  - žltý oxid železitý (E172)
  - červený oxid železitý (E172)
  - čierny oxid železitý (E172)

#### Placebo filmom obalené tablety (biele)

- Jadro tablety
  - bezvodá laktóza
  - povidón K-30 (E1201)
  - stearát horečnatý (E470b)
- Filmový obal tablety
  - polyvinylalkohol
  - oxid titaničitý (E171)
  - makrogol 3350
  - mastenec (E553b)

### 6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný až mierne opaleskujúci PVC/PVdC-Al blister.

Veľkosti balenia:

- 1 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych plus 4 placebo tablety)
- 3 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych plus 4 placebo tablety)
- 6 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych plus 4 placebo tablety)
- 13 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych plus 4 placebo tablety)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0084/14-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. februára 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2018

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023