

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyprodiol, 2 mg + 0,035 mg, tabletki powlekane

Cyproteroni acetat + Ethinylestradiolum

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 2 mg cyproteronu octanu i 0,035 mg etynyloestradolu.

Substancje pomocnicze: 47,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Okrągła, żółtawa tabletkowa powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanego do ciężkiego trądziku (z łojotokiem lub bez niego) związanego z wrażliwością na androgeny i (lub) hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym.

Produkt Cyprodiol powinien być stosowany w leczeniu trądziku wyłącznie, wówczas gdy zawiodły terapia miejscowa i ogólnoustrojowe leczenie antybiotykami.

Ponieważ produkt Cyprodiol jest również hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.3).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cyprodiol hamuje owulację, w związku z czym wykazuje działanie antykoncepcyjne. Pacjentki stosujące produkt Cyprodiol nie powinny zatem stosować dodatkowego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, ponieważ doprowadzi to do przedawkowania hormonów i nie jest konieczne do zapewnienia skutecznej ochrony antykoncepcyjnej. Z tego samego powodu, kobiety planujące ciążę nie powinny stosować produktu Cyprodiol.

Produkt Cyprodiol należy przyjmować regularnie, w celu osiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych oraz skutecznej ochrony antykoncepcyjnej.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, w razie potrzeby popijając płynem, w kolejności zaznaczonej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni.

Przyjmowanie tabletek z następnego blistra należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zaczyna się zwykle po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może utrzymywać się jeszcze w momencie rozpoczęcia przyjmowania tabletek z kolejnego blistra.

Ochrona antykoncepcyjna występuje w pierwszym dniu przyjmowania tabletek i utrzymuje się podczas 7-dniowej przerwy. Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest w związku z tym przeciwwskazane.

Rozpoczęcie przyjmowania produktu Cyprodiol

- *Jeżeli nie stosowano wcześniej hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)*
Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek w pierwszym dniu cyklu (1. dzień miesiączki) i przyjmować codziennie 1 tabletkę. Jeśli przyjmowanie tabletek rozpocznie się pomiędzy 2. a 5. dniem cyklu, zaleca się stosowanie dodatkowej ochrony antykoncepcyjnej (metody barierowej) przez pierwsze 7 dni cyklu.

Jedynie kobiety, które nie miesiączkują, powinny niezwłocznie rozpocząć leczenie przepisane przez lekarza. W takim przypadku pierwszy dzień przyjmowania tabletek uznaje się za pierwszy dzień cyklu i na tej podstawie określa się dalszy harmonogram przyjmowania produktu.

- *Jeżeli stosowano inny złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny*

Pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Cyprodiol w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne wcześniej stosowanego złożonego środka antykoncepcyjnego (lub po usunięciu systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego), jednak nie później niż w dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek (systemu terapeutycznego dopochwowego, systemu transdermalnego) lub w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki placebo wcześniej stosowanego złożonego środka antykoncepcyjnego.

- *Zmiana z produktu zawierającego tylko progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego (ang. intra-uterine system, IUS) uwalniającego progestagen*

Jeśli pacjentka przyjmowała minitabletkę, może rozpocząć stosowanie produktu Cyprodiol w dowolnym dniu, zmiana z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego musi nastąpić w dniu jego usunięcia, zaś ze wstrzyknięcia – w dniu, kiedy powinno zostać wykonane kolejne wstrzyknięcie. W każdym jednak przypadku należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu lub usunięciu ciąży w pierwszym trymestrze*

Pacjentka może rozpocząć przyjmowanie tabletek od razu. W takim przypadku stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji nie jest konieczne.

- *Po porodzie bądź poronieniu lub usunięciu ciąży w drugim trymestrze*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie bądź poronieniu lub usunięciu ciąży w drugim trymestrze. Jeżeli stosowanie produktu rozpoczęte jest później, należy dodatkowo stosować metodę barierową przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak pacjentka odbyła już stosunek płciowy, przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Czas trwania leczenia

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę produktu Cyprodiol o zwykłej porze, powinna przyjąć ją w ciągu 12 godzin. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Skuteczność

antykonieczna nie zostaje zmniejszona. Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność antykonieczna nie jest zapewniona. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletki, należy postępować zgodnie z dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nie wolno nigdy przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Przyjmowanie tabletek przez 7 kolejnych dni jest konieczne w celu zapewnienia odpowiedniej skuteczności antykoniecznej, tj. zahamowania osi podwzgórzowo-prysadkowo-jajnikowej.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Tydzień pierwszy

Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto w ciągu kolejnych 7 dni należy dodatkowo stosować metodę barierową, np. prezerwatywę. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek płciowy w ciągu poprzednich 7 dni, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej do okresu zwykłej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Tydzień drugi

Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykonieczji, pod warunkiem, że tabletki były przyjmowane prawidłowo przez poprzednie 7 dni przed pominięciem tabletki. Jeżeli tabletki nie były przyjmowane prawidłowo lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykonieczji przez następne 7 dni.

- Tydzień trzeci

Ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, całkowita ochrona antykonieczna nie jest dłużej zapewniona. Można jednak zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoniecznej dostosowując dawkowanie. Zastosowanie jednego z poniższych dwóch sposobów postępowania wyeliminuje konieczność stosowania dodatkowej metody antykonieczji, pod warunkiem że w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, pozostałe przyjmowane były prawidłowo. W innym przypadku należy postępować tak jak opisano w punkcie 1 oraz stosować dodatkową metodę antykonieczji przez 7 kolejnych dni.

1. Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra od razu po zakończeniu aktualnego, tzn. bez przerwy w stosowaniu tabletek między przyjmowaniem tabletek z obu blistrów. Wystąpienie krwawienia z odstawienia przed zakończeniem drugiego blistra jest mało prawdopodobne, jednakże w czasie stosowania tabletek może pojawić się plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Można również zalecić przerwanie przyjmowania tabletek z aktualnego blistra i zrobienie przerwy w stosowaniu tabletek, trwającej do 7 dni, wliczając dzień, w którym pominięto tabletkę. Następnie rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistra.

Jeżeli pominięto tabletkę i nie wystąpiło krwawienie z odstawienia podczas kolejnej regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Brak krwawienia z odstawienia

Jeżeli nie wystąpi krwawienie z odstawienia, nie należy kontynuować przyjmowania produktu Cyprodiol do czasu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Postępowanie w przypadku krwawienia międzymiesiączkowego

Jeżeli wystąpi krwawienie międzymiesiączkowe, należy kontynuować przyjmowanie produktu Cyprodiol. Plamienie zazwyczaj ustępuje samoistnie lub – w przypadku krwawienia międzymiesiączkowego o intensywności krwawienia miesięczkowego – można je zahamować w ciągu 4-5 dni, podając pomocniczo 25–50 µg etynyloestradiolu na dobę (nie dłużej niż do dnia przyjęcia ostatniej tabletki z aktualnego blistra produktu Cyprodiol).

Jeśli krwawienie międzymiesiączkowe nie ustąpi lub będzie się powtarzać, wskazane jest przeprowadzenie dokładnych badań z łyżeczkowaniem, aby wykluczyć choroby organiczne. To samo dotyczy plamienia pojawiającego się w nieregularnych odstępach czasu w ciągu kilku kolejnych cykli lub po raz pierwszy po długotrwałym stosowaniu produktu Cyprodiol. W takich przypadkach krwawienie jest zwykle spowodowane zmianami organicznymi, nie zaś produktem.

Postępowanie w przypadku wymiotów lub ostrej biegunki

Wymioty lub ostra biegunka mogą spowodować, że substancje czynne nie wchłoną się całkowicie. Należy stosować dodatkowo inne, niehormonalne metody antykoncepcji (z wyjątkiem kalendarzyka małżeńskiego i metody termicznej). W przypadku wystąpienia wymiotów lub ostrej biegunki w ciągu pierwszych 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki, opisanymi w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”. Należy przyjąć zastępczo tabletkę/tabletki z innego blistra, aby zapobiec zakłóceniu harmonogramu przyjmowania tabletek.

Wątroba

Po wyleczeniu wirusowego zapalenia wątroby (powrót parametrów czynności wątroby do normy), powinno upłynąć około 6 miesięcy do momentu rozpoczęcia stosowania takich leków jak produkt Cyprodiol.

4.3 Przeciwwskazania

Produktów zawierających połączenie estrogenu z progestagenem nie wolno stosować, jeśli występują którekolwiek z poniższych stanów. Jeżeli któreś z wymienionych niżej zaburzeń pojawią się po raz pierwszy podczas przyjmowania produktu złożonego, trzeba natychmiast przerwać stosowanie leku.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z innym środkiem antykoncepcyjnym (patrz punkt 4.1).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa i przemijający napad niedokrwienności).
- Dziedziczna lub nabyta predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żylniej lub tętniczej, np. oporność na aktywne białko C (APC, *ang. activated protein C*), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Aktualny lub przebyty udar mózgu.
- Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy żylniej bądź tętniczej (patrz punkt 4.4) takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicerydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich zaburzeń czynności wątroby (w tym zaburzenia wydzielania, takie jak zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor), jeśli parametry czynności wątroby nie powróciły do normy.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości (łagodnych lub złośliwych) guzów wątroby.
- Krwawienia z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.

- Występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Palenie tytoniu (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- Zdiagnozowane lub podejrzewane złośliwe nowotwory narządu rodnoego lub piersi, zależne od hormonów płciowych.
- Idiopatyczna żółtaczka ciążowa, ostry świąd w ciąży lub opryszczka ciężarnych w wywiadzie, otoskleroza z nasileniem podczas wcześniejszej ciąży.
- Planowanie ciąży, ciąża, karmienie piersią.

Produktu Cyprodiol nie wolno stosować u mężczyzn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Cyprodiol składa się z progestagenu octanu cyproteronu i estrogenu etynyloestradiolu i jest podawany przez 21 dni cyklu miesięczkowego. Produkt ma podobny skład do złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC).

Czas trwania leczenia

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego. (patrz punkt 4.2).

Badanie lekarskie/konsultacja

Przed rozpoczęciem stosowania produktu, powinno zostać przeprowadzone dokładne badanie ogólne (w tym masa ciała, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie serca, kończyn dolnych oraz skóry, badanie stężenia glukozy w moczu i, jeśli właściwe, badania specyficznych parametrów czynności wątroby) oraz badania ginekologiczne (w tym badanie piersi i cytologia szyjki macicy i (lub) pochwy) oraz powinien być zebrany pełen wywiad rodzinny, dzięki któremu możliwe jest ustalenie chorób wymagających leczenia oraz ryzyka. Należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży.

Podczas stosowania produktu zaleca się kontrole lekarskie w około półrocznych odstępach.

Jeśli u członków rodziny wystąpiła choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, udar mózgu, zawał serca) we względnie młodym wieku, konieczne jest wykluczenie chorób układu krzepnięcia.

Ponadto należy wyjaśnić, że doustne środki antykoncepcyjne nie zapewniają ochrony przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Jeśli występuje którykolwiek z niżej wymienionych stanów/czynników ryzyka, u każdej kobiety należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Cyprodiol oraz omówić je z kobietą przed podjęciem przez nią decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu Cyprodiol. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu Cyprodiol.

Zaburzenia krążenia

- Stosowanie produktu Cyprodiol wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) w porównaniu do sytuacji gdy produkt nie jest stosowany. Nadmierne ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku rozpoczęcia stosowania produktu Cyprodiol przez kobietę lub w przypadku ponownego rozpoczęcia przyjmowania lub zmiany z co najmniej miesięcznego okresu wolnego od produktu. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2 %.
- Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) jest 1,5 do 2-krotnie większe u kobiet stosujących produkt Cyprodiol niż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (COCs, ang. *Combined Oral Contraceptives*) zawierające lewonorgestrel i może być ono porównywalne z ryzykiem

związanym ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel / gestoden / drospirenon.

- W grupie pacjentek stosujących produkt Cyprodiol mogą być pacjentki, u których występuje z natury zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, takie jak to związane z zespołem policystycznych jajników.
- Badania epidemiologiczne wykazały również związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowo- zatorowych tętnic (zawału mięśnia sercowego, przemijającego napadu niedokrwiennego).
- U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zgłaszano niezwykle rzadko występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych.
- Objawy żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowych lub udaru mózgu mogą obejmować nietypowy ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej, nagły silny ból w klatce piersiowej promieniujący bądź niepromieniujący do lewego ramienia, nagłą duszność; nagle pojawiający się kaszel; nietypowy, silny, długotrwały ból głowy; nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku; podwójne widzenie; niewyraźną mowę lub afazję; zawroty głowy; zapaść z drgawkami lub bez drgawek ogniskowych; nagłe osłabienie bądź silne zdrtwienie połowiczne lub w jednej części ciała, zaburzenia motoryczne, „ostry” brzuch
- Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych są:
 - wiek;
 - palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom w wieku powyżej 35 lat zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt Cyprodiol);
 - dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty;
 - długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu (co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie przyjmowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowanie produktu Cyprodiol nie zostało odpowiednio wcześniej przerwane;
 - otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2).
- Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub udaru mózgu są:
 - wiek;
 - palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobietom w wieku powyżej 35 lat zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt Cyprodiol);
 - dyslipoproteinemia;
 - otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2);
 - wady zastawkowe serca;
 - migotanie przedsionków;
 - nadciśnienie tętnicze;
 - migrena;
 - dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną przed podjęciem decyzji o stosowaniu środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.

- Do innych stanów medycznych, które związane są ze zdarzeniami ze strony układu krążenia, zalicza się: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. chorobę Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatą.
- Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej w okresie połogu (informacje dotyczące „Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).
- Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu Cyprodiol (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu Cyprodiol.

Kobietom stosującym produkt Cyprodiol należy szczególnie podkreślić, żeby skontaktowały się z lekarzem prowadzącym w razie wystąpienia objawów zakrzepicy. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakrzepicy należy przerwać stosowanie produktu Cyprodiol. Należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie przeciwwakrepedycznych produktów leczniczych (pochodnych kumaryny).

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Trwa dyskusja na temat roli, jaką odgrywają w tym kontekście zachowania seksualne pacjentki, które są trudne do oceny, i inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych ujawniła nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba przypadków raka piersi zdiagnozowanych u pacjentek stosujących obecnie lub ostatnio złożone doustne środki antykoncepcyjne jest mniejsza w porównaniu z całkowitym ryzykiem zapadalności na raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet stosujących zawsze złożone doustne środki antykoncepcyjne wykrywany rak piersi jest mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu hormonów steroidowych, w tym substancji czynnych zawartych w produkcie Cyprodiol, obserwowano występowanie łagodnych i (jeszcze rzadziej) złośliwych nowotworów wątroby, których powikłania mogą obejmować zagrażające życiu krwotoki do jamy brzusznej. Jeżeli wystąpi niespecyficzne uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku w jamie brzusznej, należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

Podstawy do natychmiastowego odstawienia produktu Cyprodiol:

- migrenowe bóle głowy pojawiające się po raz pierwszy lub ze zwiększonym nasileniem, albo pojawienie się niezwykle częstych lub niezwykle silnych bólów głowy;
- ostre zaburzenia widzenia lub słuchu lub inne formy zaburzenia percepcji;
- zaburzenia ruchowe, szczególnie porażenie (prawdopodobnie pierwsze objawy udaru), pierwsze objawy zakrzepowego zapalenia żył lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. nietypowy ból lub obrzęk jednej lub obu kończyn dolnych, kłujący ból przy oddychaniu lub kaszel bez określonej przyczyny). Ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej;
- 4 tygodnie przed planowaną poważną operacją (np. w obrębie jamy brzusznej lub ortopedyczną), jakkolwiek zabieg chirurgiczny kończyn dolnych, leczenie żyłaków lub przedłużone unieruchomienie, np. po wypadku lub operacji. Do przyjmowania tabletek można powrócić

- najwcześniej po dwóch tygodniach od całkowitego powrotu do zdrowia. W przypadku nagłej operacji, zalecana jest zwykle profilaktyka zakrzepicy, np. heparyna podawana podskórnie;
- pojawienie się żółtaczki, zapalenie wątroby lub świąd całego ciała;
 - nasilenie napadów padaczkowych;
 - umiarkowane zwiększenie ciśnienia krwi;
 - wystąpienie silnej depresji;
 - ostry ból nadbrzusza lub powiększenie wątroby;
 - znaczne nasilenie zaburzeń, o których wiadomo, że nasilają się podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub podczas ciąży.
 - Ciąża stanowi podstawę do natychmiastowego odstawienia produktu, ponieważ niektóre badania sugerują, że doustne środki antykoncepcyjne przyjmowane na początku ciąży mogą nieznacznie zwiększyć ryzyko wad rozwojowych u płodu. Chociaż inne badania tego nie potwierdzają, nie można jednak całkowicie wykluczyć takiej możliwości. Jeżeli istnieje jakiegokolwiek ryzyko, jest ono małe.

Zaburzenia i (lub) czynniki ryzyka wymagające szczegółowego nadzoru medycznego:

Łagodne schorzenia rozrostowe macicy, stwardnienie rozsiane, tężyczka, zaburzenia czynności nerek, rak piersi w wywiadzie rodzinnym oraz łagodne zmiany piersi w wywiadzie u pacjentki, nietolerancja soczewek kontaktowych, astma.

Ponadto kobiety w wieku powyżej 40 lat oraz kobiety z zapaleniem żył w wywiadzie lub ryzykiem cukrzycy powinny być uważnie obserwowane.

Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas położu (informacje na temat ciąży i laktacji – patrz punkt 4.6).

Pozostałe zaburzenia, w przebiegu których mogą wystąpić powikłania naczyniowe, to zespół policystycznych jajników, zespół hemolityczno-mocznicowy i przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Pacjentki z hipertriglicerydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym, stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne, mogą być narażone na wystąpienie zapalenia trzustki.

Mimo że nieznaczny wzrost ciśnienia krwi zgłaszano u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne lub Cyprodiol, przypadki istotnego klinicznie wzrostu ciśnienia są rzadkie. Tylko w tych rzadkich przypadkach konieczne jest niezwłoczne odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Tym niemniej, jeśli przedłużające się podwyższone ciśnienie krwi lub znaczne nadciśnienie nie poddaje się leczeniu przeciwnadciśnieniowemu, podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, produkt należy odstawić. Jeżeli zostanie to uznane za stosowne, złożony doustny środek antykoncepcyjny można ponownie zastosować, kiedy pod wpływem leczenia nadciśnienia wartość ciśnienia krwi powróci do normy.

Zarówno w trakcie ciąży, jak podczas stosowania złożonej doustnej antykoncepcji, zgłaszano pojawienie się lub nasilenie następujących zaburzeń (nie ustalono jeszcze jednoznacznie ich związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych): żółtaczka cholestatyczna i (lub) świąd; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; zaburzenia słuchu związane z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, estrogeny egzogenne mogą wywołać lub zaostrzyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. Oprócz tego ponowne wystąpienie żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu cholestatycznego, występujących

wcześniej podczas ciąży lub w czasie wcześniejszego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymaga odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, nie ma jednak potrzeby dostosowania dawki u pacjentek chorych na cukrzycę, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety z cukrzycą muszą natomiast znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza, szczególnie na początku stosowania tego rodzaju produktu.

Dodatkowo, podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano nasilenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety z taką tendencją powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli w ostatnim czasie nastąpiło znaczące nasilenie objawów u kobiet z hirsutyzmem, przyczyny tego stanu (nowotwory wytwarzające androgeny, zaburzenia wydzielania enzymów kory nadnerczy) należy określić poprzez diagnostykę różnicową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność produktu Cyprodiol może zostać zmniejszona na przykład w razie pominięcia tabletki (punkt 4.2), w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (punkt 4.2) lub podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (punkt 4.5).

Nieregularne krwawienia

W przypadku wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), w szczególności podczas pierwszych miesięcy stosowania. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzech cykli. Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworu lub ciąży. Mogą one obejmować łyżeczkowanie.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny (COC) stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami i krwawienie z odstawienia nie wystąpiło raz lub dwukrotnie, wówczas przed dalszym stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

W przypadku przerwania przyjmowania produktu Cyprodiol, należy zastosować inną metodę antykoncepcyjną, jeśli istnieje taka potrzeba.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Cyprodiol, u niektórych kobiet może wystąpić brak miesiączki lub skąpe miesiączkowanie, szczególnie gdy oba te stany występowały przed rozpoczęciem stosowania leku. Należy poinformować pacjentki o takiej możliwości.

Należy wytłumaczyć pacjentce, że przyjmowanie produktów takich jak Cyprodiol nie zapewnia ochrony przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Należy mieć na uwadze wpływ przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych podczas oceny niektórych badań laboratoryjnych: badania stężenia hormonów, parametrów krzepnięcia krwi oraz wskaźników czynności wątroby.

Pacjentki z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinny stosować produktu Cyprodiol.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy produktami zawierającymi estrogen i progestagen, takimi jak Cyprodiol, a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawień międzymiesiączkowych i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej.

Metabolizm wątrobowy

Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z lekami indukującymi enzymy wątrobowe (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bozentan i leki przeciw wirusowi HIV (np. rytonawir, newirapina) oraz prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i leki zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)), co może prowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół obserwowana w ciągu ok. 10 dni, ale może być następnie utrzymana co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale leczone którąkolwiek z wyżej wymienionych grup produktów leczniczych lub pojedynczych substancji czynnych (leki indukujące enzymy wątrobowe) poza ryfampicyną, powinny tymczasowo stosować barierową metodę antykoncepcyjną w połączeniu ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, tj. podczas jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego oraz przez 7 dni po jego odstawieniu.

Kobiety leczone ryfampicyną, poza złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi powinny dodatkowo stosować metodę barierową podczas przyjmowania ryfampicyny oraz 28 dni po jej odstawieniu.

U kobiet leczonych długotrwale substancjami czynnymi indukującymi enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Jeżeli jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego obejmuje okres po zakończeniu stosowania tabletek z blistra złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następny blister należy rozpocząć bez zachowania zwykłej przerwy w stosowaniu tabletek.

Wpływ produktu Cyprodiol na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Wskutek tego osoczowe i tkankowe stężenia mogą ulec odpowiednio zwiększeniu (np. cyklosporyna) lub zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Uwaga

Produktu Cyprodiol nie wolno stosować jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Takie produkty należy odstawić przed rozpoczęciem leczenia produktem Cyprodiol (więcej informacji na ten temat – patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Badania laboratoryjne

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych, w tym biochemicznych wskaźników czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, osoczowych stężeń białek (nośnikowych), takich jak transkortyna (globulina wiążąca glikokortykosteroidy, ang. CBG) oraz frakcje lipidów lub lipoprotein, wskaźników metabolizmu węglowodanów oraz wskaźników krzepnięcia i fibrynolizy. Na ogół zmiany pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Cyprodiol jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Cyprodiol, produkt należy natychmiast odstawić. Jednakże wcześniejsze stosowanie produktu Cyprodiol nie jest podstawą do przerwania ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Cyprodiol jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Cyproteronu octan i jego metabolity przenikają do mleka kobiety karmiącej piersią i wpływają na noworodki lub niemowlęta karmione piersią. Około 0,2% przyjętej przez matkę dawki może zostać przekazane dziecku, co odpowiada dawce ok. 1 µg/kg mc.

Etynyloestradiol może zmniejszać ilość i powodować zmianę składu mleka kobiecego.

Etynyloestradiol i (lub) jego metabolity wykryto u noworodków lub niemowląt karmionych piersią przez leczone matki. Około 0,02% przyjmowanej przez matkę dawki może zostać przekazane niemowlęciu z mlekiem. Nie jest znany wpływ etynyloestradiolu na noworodki lub niemowlęta.

Ryzyko wpływu na karmione piersią dziecko nie może zostać wykluczone.

Płodność

Stosowanie produktu Cyprodiol jest przeciwwskazane u kobiet, które chcą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3). Ze względu na skład, produkt Cyprodiol wykazuje działanie antykoncepcyjne, jeśli jest przyjmowany regularnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie odnotowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Istnieje zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej u wszystkich kobiet stosujących produkt Cyprodiol (patrz punkt 4.4).

Ryzyko to mogą jeszcze zwiększać dodatkowe czynniki (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krzepnięcia lub metabolizmu lipidów, znaczna otyłość, żylaki, występujące w przeszłości zapalenie żył lub zakrzepicy); patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą indukować lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

W celu uzyskania informacji dotyczących innych ciężkich działań niepożądanych, takich jak nowotwory wątroby, rak szyjki macicy i rak piersi, patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Pozostałe działania niepożądane zgłaszane przez pacjentki stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne to:

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania działań niepożądanych | | | Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|---|--|-----------------------------------|---|
| | Często (≥ 1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000) | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|---------------------------------|---|---------------------------|
| Zaburzenia oka | | | nietolerancja soczewek kontaktowych | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, ból brzucha | wymioty, biegunka | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | reakcje nadwrażliwości | |
| Badania diagnostyczne | zwiększenie masy ciała | podwyższenie ciśnienia krwi | zmniejszenie masy ciała | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | zatrzymanie płynów w organizmie | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | ból głowy | migrena | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | choroba zakrzepowo-zatorowa | Zwiększone ciśnienie krwi |
| Zaburzenia psychiczne | nastrój depresyjny, zmiany nastroju | zmniejszenie libido | zwiększenie libido | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | ból piersi, tkliwość piersi, krwawienie międzymiesiączkowe | powiększenie piersi | wydzielina z gruczołów piersiowych, zmiany w wydzielinie pochwy | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka, pokrzywka, ostuda | rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy | |

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub zaostrzyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Następujące ciężkie działania zgłaszano u pacjentek stosujących produkt Cyprodiol, które zostały opisane w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Wpływ na tkankę gruczołu piersiowego: hormony płciowe wpływają na tkankę gruczołu piersiowego, co może zwiększać jej podatność na inne czynniki rakotwórcze. Hormony płciowe są jednakże tylko jednym z kilku możliwych czynników ryzyka, niezwiązanych ze stosowaniem doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Badania epidemiologiczne nad możliwym związkiem pomiędzy hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi i rakiem piersi nie wykazały jednoznacznie, czy choroba ta występuje częściej u kobiet w wieku średnim stale stosujących doustne środki antykoncepcyjne i tych, które zaczęły je stosować w młodym wieku.

Wpływ na wyniki badań

Może wystąpić przyspieszone opadanie krwinek (OB) bez objawów chorobowych. Odnotowano także zwiększenie stężenia jonów miedzi i żelaza w surowicy, jak również aktywności fosfatazy zasadowej leukocytów.

Inne zaburzenia metaboliczne

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego i tryptofanu.

Ze względu na skład, przyjmowany regularnie produkt Cyprodiol ma działanie antykoncepcyjne. Przyjmowanie produktu w sposób nieregularny może prowadzić do rozregulowania cyklu miesięcznego. Regularne przyjmowanie produktu Cyprodiol jest bardzo ważne, ponieważ zapobiega zaburzeniom cyklu miesięcznego i ciąży (ze względu na możliwy wpływ cyproteronu octanu na płód).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane na adres podany poniżej.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przypadkach przedawkowania u ludzi. Ogólne doświadczenia zebrane w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wskazują na możliwość wystąpienia następujących objawów: nudności, wymioty, u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje odtrutka; w razie konieczności, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny i estrogeny; cyproteron i estrogeny
kod ATC: G03HB01

Gruczoł łojowy jest androgenozależny. Trądzik i łojotok są spowodowane między innymi zaburzeniem czynności gruczołów łojowych, wywołanym zwiększoną wrażliwością obwodową lub zwiększonym stężeniem androgenów w osoczu. Obie substancje czynne produktu Cyprodiol wykazują korzystne działanie terapeutyczne. Cyproteronu octan kompetywnie wypiera androgeny w narządach docelowych i w ten sposób odwraca działanie androgenów. Stężenie androgenów w osoczu jest zmniejszane poprzez działanie przeciwgonadotropowe. Działanie to jest wzmacniane przez etynyloestradiol, który prowadzi do zwiększenia syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Zmniejszeniu ulega stężenie androgenów obecnych w osoczu w postaci wolnej. Leczenie produktem Cyprodiol prowadzi zwykle do wyleczenia zmian trądzikowych po 3-4 miesiącach. Przetłuszczenie skóry i włosów ustępuje szybciej. Łysienie androgenne również ulega zmniejszeniu. W przypadku leczenia hirsutyzmu, kobietę należy poinformować, że pierwsze efekty następują powoli. Nie odnotowano zauważalnych efektów leczenia po czasie krótszym niż kilka miesięcy.

Cyproteronu octan jest także silnym progestagenem, który wykazuje działanie antykoncepcyjne w skojarzeniu z etynyloestradiolem. Działanie to oparte jest na współdziałaniu mechanizmów centralnych i obwodowych, z których najważniejsze polega na hamowaniu owulacji oraz zmianie wydzieliny szyjki macicy. Ponadto, wskutek zmian morfologicznych i enzymatycznych, endometrium stwarza krańcowo niekorzystne warunki do zagnieżdżenia zarodka.

Działanie antykoncepcyjne rozpoczyna się pierwszego dnia przyjmowania tabletek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyproteronu octan (CPA)

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, cyproteronu octan jest całkowicie wchłaniany w szerokim zakresie dawek. Po przyjęciu produktu Cyprodiol maksymalne stężenie w surowicy wynosi 15 ng CPA/ml po 1,6 godziny. Całkowita biodostępność cyproteronu octanu wynosi 88%. Względna biodostępność cyproteronu octanu z produktu Cyprodiol wyniosła 109% w porównaniu z wodną zawiesiną mikrokrystaliczną.

Dystrybucja

W osoczu cyproteronu octan jest dostępny prawie wyłącznie w postaci związanej z białkami. Około 3,5 – 4% cyproteronu octanu jest dostępne w postaci wolnej; reszta wiąże się z albuminami. Wiązanie cyproteronu octanu z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG, *ang. Sex Hormone Binding Globulin*) nie zostało udowodnione, zatem zmiany w stężeniu SHBG wywołane etynyloestradiolem także nie wywierają wpływu na farmakokinetykę cyproteronu octanu.

Metabolizm

Cyproteronu octan jest metabolizowany poprzez różne szlaki metaboliczne, w tym poprzez hydroksylację i koniugację. Głównym metabolitem w ludzkim osoczu jest 15 β -hydroxy-CPA.

Wydalenie

Stężenie w osoczu zmniejsza się dwufazowo. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 0,8 godziny i 2,3 dnia. Klirens cyproteronu octanu wynosi 3,6 ml·min⁻¹·kg mc.⁻¹.

Część podanej dawki cyproteronu octanu jest wydalana w postaci niezmienionej z żółcią. Znaczna część dawki jest wydalana w postaci metabolitów przez nerki i z żółcią w stosunku 3:7 z okresem półtrwania wynoszącym 1,9 dnia. Wydalenie metabolitów z osocza odbywa się z podobną szybkością (okres półtrwania wynosi 1,7 dnia).

Stan stacjonarny

Z powodu długiego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji cyproteronu octanu, można oczekiwać kumulowania się cyproteronu octanu w osoczu podczas codziennego stosowania w trakcie jednego cyklu. Średnie maksymalne stężenie wzrasta z 15 ng/ml (dzień 1.) do 21 ng/ml i 24 ng/ml na koniec odpowiednio pierwszego i trzeciego cyklu leczenia. Stan stacjonarny osiągnięty jest po ok. 10 dniach. Podczas długotrwałego leczenia, stężenie cyproteronu octanu zwiększa się podczas kolejnych cykli leczenia ok. 2-2,5 krotnie.

Palenie tytoniu nie ma wpływu na farmakokinetykę cyproteronu octanu.

Etynyloestradiol (EE₂)

Wchłanianie

Etynyloestradiol podawany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym przyjęciu produktu Cyprodiol maksymalne stężenie etynyloestradiolu wynosi ok. 80 pg/ml i występuje po 1,7 godziny.

Względna biodostępność etynyloestradiolu z produktu Cyprodiol, w stosunku do wodnej zawiesiny mikrokrystalicznej, była praktycznie całkowita.

Dystrybucja

W przypadku etynyloestradiolu pozorna objętość dystrybucji wynosiła około 5 l/kg mc.

Etynyloestradiol w dużym stopniu, lecz niespecyficznie wiąże się z albuminami osocza. 2% substancji jest dostępne w postaci wolnej.

Dostępność biologiczna etynyloestradiolu może zostać zmniejszona lub zwiększona przez inne substancje lecznicze. Nie ma jednak interakcji z witaminą C, stosowaną w dużych dawkach. Po wielokrotnym podaniu, etynyloestradiol indukuje wątrobową syntezę SHBG i globuliny wiążącej

kortykosteroidy (CBG, *ang. corticosteroid-binding globulin*). Jednakże zwiększenie indukcji SHBG zależy od struktury chemicznej oraz dawki podawanego jednocześnie progestogenu. Podczas leczenia produktami podobnymi do produktu Cyprodiol, obserwowano zwiększenie stężenia SHBG z ok. 100 nmol/l do 300 nmol/l, a stężenia CBG z ok. 50 µg/ml do 95 µg/ml.

Metabolizm

Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, co skutkuje zmniejszeniem całkowitej i zmiennej dostępności biologicznej po podaniu doustnym.

Klirens metaboliczny etynyloestradiolu z osocza określono na ok. 5 ml/min/kg mc.

Wydalenie

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu zmniejsza się dwufazowo. Okresy półtrwania wynoszą 1-2 godziny i ok. 20 godzin. Z powodów analitycznych, parametry te mogą zostać oszacowane tylko po podaniu dużych dawek.

Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone przez nerki i z żółcią w stosunku 4:6, z okresem półtrwania ok. 1 dnia.

Stan stacjonarny

Zgodnie z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji etynyloestradiolu i dobowym dawkowaniem, odnotowano 30-40% wzrost stężenia etynyloestradiolu, w porównaniu do jednorazowego podania, osiągając stan stacjonarny po 3-4 dniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etynyloestradiol

Profil toksyczności etynyloestradiolu jest dobrze poznany. U zwierząt laboratoryjnych działania etynyloestradiolu były ograniczone do tych związanych z rozpoznaniem działaniem farmakologicznym. Dane przedkliniczne nie ujawniają istotnego ryzyka dla ludzi poza wymienionym już w innych częściach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Cyproteronu octan

Toksyczność układowa

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu dawek nie wykazały dowodów na szczególne ryzyko podczas stosowania produktu Cyprodiol.

Wpływ toksyczny na reprodukcję, teratogenność

Podawanie dużych dawek cyproteronu octanu podczas wrażliwej na wpływ hormonów fazy różnicowania organów płciowych powoduje feminizację płodów męskich. Obserwacja urodzonych samców narażonych na działanie cyproteronu octanu *in utero* nie wykazała oznak feminizacji. Mimo to, stosowanie produktu Cyprodiol w czasie ciąży jest przeciwwskazane. Badania nad toksycznym wpływem połączenia obu substancji czynnych na rozwój zarodka i płodu, podczas leczenia w okresie organogenezy (koniec leczenia przed ostatecznym zakończeniem różnicowania zewnętrznych narządów płciowych) nie wykazały dowodów na potencjał teratogeny, poza znanym wpływem na różnicowanie męskich narządów płciowych.

Genotoksyczność, rakotwórczość

Badania cyproteronu octanu z zastosowaniem serii znanych, standardowych testów, nie wykazały dowodów na działanie mutagenne. Jednakże w dalszych badaniach cyproteronu octan powodował tworzenie połączeń typu pomostowego w strukturze DNA (oraz zwiększenie aktywności naprawczej) w komórkach wątrobowych szczurów, małp i ludzi.

Formowanie połączeń pomostowych w strukturze DNA obserwowano w warunkach ekspozycji, która mogłaby wystąpić po zalecanej dawce terapeutycznej. W wyniku badań *in vivo* wzrosła liczba

przypadków ognisk przypuszczalnie przednowotworowych komórek wątroby ze zmianami ekspresji enzymów u samic szczurów.

Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest na razie pewne. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wskazuje na zwiększenie liczby przypadków nowotworów wątroby.

Badania nad powstawaniem guzów (tumorgennością) u gryzoni zasadniczo nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z innymi steroidowymi hormonami. Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą powodować szybszy wzrost nowotworów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Reasumując, te wyniki nie budzą wątpliwości odnośnie podawania produktu Cyprodiol u ludzi, pod warunkiem stosowania produktu zgodnie ze wskazaniami oraz w zalecanych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Makrogol 4000
Laktoza jednowodna
Sodu cytrynian
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żółcień chinolinowa, lak (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające:

21 tabletek powlekanych,
2 x 21 tabletek powlekanych,
3 x 21 tabletek powlekanych,
6 x 21 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20903

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22/01/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2015