CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Cyproteroni acetas + Ethinylestradiolum

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 2 mg cyproteronu octanu i 0,035 mg etynyloestradiolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 tabletka powlekana zawiera 47,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Okrągła, żółtawa tabletka 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 leczniczy Cyprodiol powinien być stosowany w leczeniu trądziku wyłącznie, wówczas gdy zawiodły terapia miejscowa i ogólnoustrojowe leczenie antybiotykami.
Ponieważ produkt leczniczy 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 leczniczy Cyprodiol hamuje owulację, w związku z czym wykazuje działanie antykoncepcyjne. Pacjentki stosujące produkt leczniczy 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 leczniczego Cyprodiol.

Produkt leczniczy 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 leczniczego 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 leczniczego.

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

Pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego 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 leczniczego 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 leczniczego 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 leczniczego 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 leczniczego Cyprodiol o zwykłej porze, powinna przyjąć ją w ciągu 12 godzin. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Skuteczność antykoncepcyjna nie zostaje zmniejszona. Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna 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 antykoncepcyjnej, tj. zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

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

- Tydzień pierwszy

Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli 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 jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, 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 antykoncepcji przez następne 7 dni.

- Tydzień trzeci

Ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, całkowita ochrona antykoncepcyjna nie jest dłużej zapewniona. Można jednak zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej dostosowując dawkowanie. Zastosowanie jednego z poniższych dwóch sposobów postępowania wyeliminuje konieczność stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, 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 antykoncepcji przez 7 kolejnych dni.

1. Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli 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 śródcykliczne.

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 leczniczego Cyprodiol do czasu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Postępowanie w przypadku krwawienia śródcyklicznego
Jeżeli wystąpi krwawienie śródcykliczne, należy kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Cyprodiol. Plamienie zazwyczaj ustępuje samoistnie lub – w przypadku krwawienia śródcyklicznego o intensywności krwawienia miesiączkowego – 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 leczniczego Cyprodiol).

Jeśli krwawienie śródcykliczne 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 leczniczego Cyprodiol. W takich przypadkach krwawienie jest zwykle spowodowane zmianami organicznymi, nie zaś stosowaniem produktu leczniczego.

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 leczniczy Cyprodiol.

4.3 Przeciwwskazania

Produktów leczniczych 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 produktu leczniczego.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Cyprodiol jest przeciwwskazany przy jednoczesnym stosowaniu produktów zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir, produktów leczniczych zawierających glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z innym środkiem antykoncepcyjnym (patrz punkt 4.1).
- Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) potwierdzona w wywiadzie indywidualnym lub rodzinnym (występowanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku),
- 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 niedokrwienny).
- Dziedziczna lub nabyta predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żylnej lub tętniczej, np. oporność na aktywowane 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 żylnej 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 Rotora), 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 rodnego 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.
- Oponiak lub oponiak w wywiadzie.

Produktu leczniczego Cyprodiol nie wolno stosować u mężczyzn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Cyprodiol składa się z progestagenu octanu cyproteronu i estrogenu etynyloestradiolu i jest podawany przez 21 dni cyklu miesiączkowego. Produkt leczniczy 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 leczniczego, powinno zostać przeprowadzone dokładne badanie ogólne (w tym określenie masy 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 leczniczego 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 i (lub) czynników ryzyka, u każdej kobiety należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Cyprodiol oraz omówić je z kobietą przed podjęciem przez nią decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego 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 leczniczego Cyprodiol.

Zaburzenia krążenia

- Stosowanie produktu leczniczego Cyprodiol wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji gdy produkt leczniczy nie jest stosowany. Nadmierne ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest

największe w pierwszym roku rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Cyprodiol przez kobietę lub w przypadku ponownego rozpoczęcia przyjmowania lub zmiany z co najmniej miesięcznego okresu wolnego od produktu leczniczego. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2 %.

- Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) jest 1,5 do 2-krotnie większe u kobiet stosujących produkt leczniczy 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 leczniczy 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 zdrętwienie połowiczne lub w jednej części ciała, zaburzenia motoryczne, „ostry" brzuch

- Czynnikami 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 leczniczy 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, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego (co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie przyjmowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czas powrotu do sprawności ruchowej. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowanie produktu leczniczego Cyprodiol nie zostało odpowiednio wcześnie przerwane;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2).

- Czynnikami 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 leczniczy 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 Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.
- Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej w okresie połogu (informacje dotyczące ciąży i laktacji patrz punkt 4.6).
- Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produkt leczniczy Cyprodiol (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego Cyprodiol.

Kobietom stosującym produkt leczniczy 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 leczniczego Cyprodiol. Należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie przeciwzakrzepowych 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.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

Oponiak

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich), związane ze stosowaniem cyproteronu octanu, zwłaszcza w dużych dawkach wynoszących 25 mg i więcej oraz przez dłuższy czas (patrz punkt 5.1). Jeśli u pacjenta wykryto oponiaka, leczenie produktami zawierającymi cyproteron, w tym produktem Cyprodiol, musi być przerwane jako środek ostrożności.

Podstawy do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego 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, jak również 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), jakikolwiek zabieg chirurgiczny kończyn dolnych, leczenie żylaków 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 leczniczego, 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 jakiekolwiek ryzyko, jest ono małe.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

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 połogu (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 leczniczy 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; pląsawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; zaburzenia słuchu związane z otosklerozą, padaczka.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego 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 leczniczego.

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 leczniczego 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 śródcykliczne), 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 leczniczego Cyprodiol, należy zastosować inną metodę antykoncepcyjną, jeśli istnieje taka potrzeba.

Po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego 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 leczniczych 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.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Cyprodiol zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Cyprodiol
Mogą wystąpić interakcje z substancją czynną pobudzającą enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych i prowadzić do krwawień śródcyklicznych i (lub) nieskuteczności antykoncepcji.

Po kilku dniach leczenia można obserwować indukcję enzymów. Maksymalna indukcja enzymów jest zazwyczaj obserwowana w ciągu kilku tygodni. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Kobiety leczone tymi lekami powinny stosować dodatkowo barierową metodę antykoncepcji w połączeniu z produktem leczniczym Cyprodiol. Metoda barierowa powinna być stosowana w trakcie przyjmowania wymienionych produktów leczniczych i 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli metoda barierowa będzie stosowana po zakończeniu opakowania, to następne opakowanie należy rozpocząć od razu po zakończeniu poprzedniego, bez siedmiodniowej przerwy.

Substancje zwiększające klirens produktu leczniczego Cyprodiol (zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego Cyprodiol z powodu indukcji enzymów):
np. barbiturany, rifampicyna i leki przeciwpadaczkowe (takie jak barbeksaklon, karbamazepina, fenytoina, prymidon) oraz prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje wykazujące zmienny wpływ na klirens produktu leczniczego Cyprodiol:
Skojarzone stosowanie produktu leczniczego Cyprodiol z inhibitorami proteazy HIV/HCV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie

estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Substancje zmniejszające klirens złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)
Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych hormonów w osoczu.

Wykazano, że przyjmowanie etorykoksybu w dawkach 60 do 120 mg/dobę zwiększa stężenie etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- do 1,6-krotnie, gdy jest on przyjmowany jednocześnie ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Wpływ produktów leczniczych zawierających połączenie estrogenu z progestagenem na inne produkty lecznicze
Połączenia estrogenu i progestagenu, takie jak Cyprodiol mogą wpływać na metabolizm niektórych produktów leczniczych. W wyniku tego oddziaływania stężenie tych produktów leczniczych w osoczu i tkankach może ulec odpowiednio zwiększeniu (np. cyklosporyna) lub zmniejszeniu (np. lamotrygina).
Zapotrzebowanie na produkty lecznicze przeciwcukrzycowe może ulec zmianie ze względu na wpływ na tolerancję glukozy.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) wzrostu ich stężenia w osoczu.

Inne interakcje

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.

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

Interakcje farmakodynamiczne
Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń pacjentki przyjmujące produkt leczniczy Cyprodiol powinny zastosować alternatywne metody antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie produktu leczniczego Cyprodiol można rozpocząć po 2 tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie odnotowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cyprodiol to: nudności, ból brzucha, wzrost masy ciała, ból głowy, obniżenie nastroju, zmiany nastroju, ból piersi, tkliwość piersi. Występują one u ≥ 1% do < 10% kobiet stosujących produkt.

Istnieje zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej u wszystkich kobiet stosujących produkt leczniczy 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”.

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**			
	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na

				podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia naczyniowe			choroba zakrzepowo-zatorowa	zwiększone ciśnienie krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
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 psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, tkliwość piersi, krwawienie śródcykliczne	powiększenie piersi	wydzielina z gruczołów piersiowych, zmiany w wydzielinie pochwy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, ostuda	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zaobserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych w żyłach i tętnicach, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijających ataków niedokrwiennych, zakrzepicy żył i zatorów płucnych, co opisano dokładniej w punkcie 4.4.

Następujące ciężkie działania niepożądane były zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, co opisano w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Guzy wątroby;
- Wystąpienie lub pogorszenie chorób, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych, pląsawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- Ostuda;

- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wartości parametrów wątrobowych do prawidłowego poziomu;

Częstość diagnozowania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu zwiększona wśród kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet poniżej 40. roku życia, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Nie jest znany związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Więcej informacji można znaleźć w punktach 4.3 i 4.4.

U pacjentek z hirsutyzmem, u których ostatnio pojawiły się lub nasiliły objawy choroby (nowotwór wytwarzający androgeny, defekt enzymów nadnerczowych) konieczna jest diagnoza różnicowa.

Interakcje
Krwawienie przełomowe i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą wynikać z interakcji innych leków (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

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

Zgłaszanie 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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, niespodziewane krwawienie z pochwy. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. 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 leczniczego Cyprodiol wykazują korzystne działanie terapeutyczne. Cyproteronu octan kompetycyjnie wypiera androgeny w narządach docelowych i w ten sposób odwraca działanie androgenu. 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 leczniczym 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.

Oponiak
Na podstawie wyników francuskiego, epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależność między skumulowaną dawką cyproteronu octanu i występowaniem oponiaka. Badanie opierało się na danych francuskiego, narodowego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (CNAM) i obejmowało populację 253 777 kobiet stosujących 50-100 mg cyproteronu octanu w postaci tabletek. Częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub z zastosowaniem radioterapii porównano u kobiet narażonych na duże dawki cyproteronu octanu (dawka skumulowana ≥3 g) i kobiet, które były narażone w mniejszym stopniu na cyproteronu octan (dawka skumulowana <3 g). Wykazano związek między skumulowaną dawką a występowaniem oponiaka.

Skumulowana dawka cyproteronu octanu	**Współczynnik częstości (pacjentolata)**	**HR_{kor} (95% CI)[a]**
Niewielka ekspozycja (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Ekspozycja ≥3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
ponad 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

[a] Skorygowany w oparciu o wiek jako zmienną zależną od czasu i estrogen w chwili włączenia

Na przykład skumulowana dawka 12 g może odpowiadać rocznemu leczeniu z zastosowaniem dawki 50 mg/dobę przez 20 dni każdego miesiąca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyproteronu octan (CPA)

Wchłanianie
Po podaniu doustnym, cyproteronu octan jest całkowicie wchłaniany w szerokim zakresie dawek. Po przyjęciu produktu leczniczego 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 leczniczego 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 szklaki metaboliczne, w tym poprzez hydroksylację i koniugację. Głównym metabolitem w ludzkim osoczu jest 15â-hydroxy-CPA.

Wydalanie
Stężenie w osoczu zmniejsza się dwufazowo. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 0,8 godziny i 2,3 dnia. Klirens cyproteronu octanu wynosi 3,6 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg\ mc.^{-1}$.
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. Wydalanie 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 (EE_2)

Wchłanianie
Etynyloestradiol podawany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym przyjęciu produkt leczniczyu Cyprodiol maksymalne stężenie etynyloestradiolu wynosi ok. 80 pg/ml i występuje po 1,7 godziny.
Względna biodostępność etynyloestradiolu z produktu leczniczego 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 progestagenu. Podczas leczenia produktami leczniczymi podobnymi do produktu leczniczego 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.

W warunkach *in vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 oraz opartym na mechanizmie działania enzymu inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Wydalanie
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 wydalane 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 rozpoznanym 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 leczniczego 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 leczniczego 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 teratogenny, 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 (tumorogennością) 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 leczniczego Cyprodiol u ludzi, pod warunkiem stosowania produktu leczniczego 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 (E 104)
Glinu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20903

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.01.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2025