

## 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 + 35 µg, tabletki drażowane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki drażowana zawiera 2 mg cyproteronu octanu (*Cyproteroni acetat*) i 35 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

### 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. 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

##### Sposób przyjmowania

Regularne przyjmowanie produktu Cyprodiol zapewnia ustępowanie objawów androgenizacji i zapobiega ciąży.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę codziennie o stałej porze dnia, przez 21 dni. Połykać w całości, nie rozgryzać. Po zużyciu wszystkich tabletek, od 22. dnia następuje 7-dniowa przerwa w stosowaniu leku. W tym czasie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia przypominające miesiączkę (zwykle pomiędzy 2. a 3. dniem od ostatniego przyjęcia tabletki).

Po 7-dniowej przerwie należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania, bez względu na to, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się (zwykle powinno się zakończyć), czy trwa nadal.

##### Przyjmowanie produktu Cyprodiol po raz pierwszy

- Jeśli pacjentka nie stosowała w ostatnim miesiącu hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Leczenie rozpoczyna się od pierwszego dnia cyklu miesięczkowego, czyli w dniu wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego i w takim przypadku przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

- Jeśli pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny

W przypadku wcześniejszego stosowania złożonych środków hormonalnych, stosowanie produktu Cyprodiol rozpoczyna się następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne, wcześniej stosowanego środka.

Jeżeli dotychczas stosowany środek zawiera również tabletki placebo, stosowanie produktu Cyprodiol rozpoczyna się następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej hormony.

Stosowanie produktu Cyprodiol można rozpocząć później, ale nie później niż w dniu, w którym po 7-dniowej przerwie należałoby przyjąć dotychczas stosowaną tabletkę (lub następnego dnia po ostatniej tabletkie placebo wcześniej stosowanego produktu).

- Jeśli pacjentka przyjmowała jedynie gestageny (minitabletki/iniekcje/implanty)

W przypadku stosowania jednoskładnikowych środków antykoncepcyjnych zawierających gestagen, można odstawić wcześniej stosowaną minitabletkę w dowolnym dniu i rozpocząć stosowanie produktu Cyprodiol.

W przypadku stosowania środków antykoncepcyjnych w postaci implantu, stosowanie produktu Cyprodiol rozpoczyna się w dniu usunięcia implantu; w przypadku iniekcji - w dniu, w którym przewidywano kolejny zastrzyk. W obu przypadkach należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni leczenia.

### **Stosowanie po ciąży lub po poronieniu naturalnym lub sztucznym**

Po poronieniu naturalnym lub sztucznym w pierwszym trymestrze ciąży, przyjmowanie produktu Cyprodiol można rozpocząć niezwłocznie. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji.

W przypadku porodu lub poronienia w drugim trymestrze ciąży stosowanie produktu należy rozpocząć pomiędzy 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu. W przypadku rozpoczęcia stosowania produktu Cyprodiol w innym okresie, zaleca się stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji przez pierwsze siedem dni.

U pacjentek, które po porodzie lub poronieniu odbyły stosunek przed zastosowaniem produktu, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

### **Błędy dotyczące stosowania**

Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Jeśli od planowego przyjęcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej tabletkie, należy jak najszybciej ją przyjąć, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeśli od pominięcia tabletki minęło więcej niż 12 godzin, skuteczność produktu może być zmniejszona. Należy wówczas przestrzegać następujących zasad:

- przerwa w przyjmowaniu tabletek nie powinna być nigdy dłuższa niż 7 dni;

- aby zahamować oś podwzgórze-przysadka-jajniki, niezbędne jest stosowanie produktu nieprzerwanie przez 7 dni.

W przypadku pominięcia tabletek, należy postępować zgodnie z następującymi zaleceniami:

#### Pominięcie tabletki w pierwszym tygodniu

Należy przyjąć tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek; kolejne dawki należy stosować o stałej porze. Przez następne 7 dni należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji. Jeżeli w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki pacjentka utrzymywała stosunki seksualne, istnieje ryzyko ciąży.

#### Pominięcie tabletki w drugim tygodniu

Należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek; kolejne dawki należy stosować o stałej porze. Skuteczność antykoncepcyjna produktu jest zachowana, jeśli 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie. Nie trzeba wówczas stosować dodatkowych metod zapobiegania ciąży. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeśli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

#### Pominięcie tabletki w trzecim tygodniu

Ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej zwiększa się. Jeżeli w 7-dniowym okresie poprzedzającym pominięcie tabletki pozostałe przyjmowane były zgodnie z harmonogramem, są dwie możliwości postępowania. Jeśli jednak w tym okresie nie przyjmowano tabletek w sposób właściwy, należy postępować wg pierwszej możliwości i stosować dodatkowe metody antykoncepcji przez kolejne 7 dni.

Pierwsza możliwość: należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Kolejne dawki należy stosować o stałej porze. Następnie rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania od razu po dokończeniu aktualnego, czyli bez 7-dniowej przerwy pomiędzy opakowaniami. Krwawienie z odstawienia wystąpi po zużyciu drugiego opakowania, w czasie stosowania produktu może jednak wystąpić plamienie lub krwawienie.

Druga możliwość: przerwać stosowanie produktu z napoczętego opakowania, zrobić 7-dniową lub krótszą przerwę (trzeba również wliczyć dzień, w którym pominięto tabletkę), po której należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek i podczas pierwszej przerwy w ich stosowaniu nie wystąpiło spodziewane krwawienie z odstawienia, należy rozważyć możliwość ciąży.

#### **Czas trwania leczenia**

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

Czas leczenia zależy od nasilenia objawów androgenizacji u pacjentki. Leczenie trwa zazwyczaj kilka miesięcy. Zaleca się stosowanie produktu Cyprodiol przez przynajmniej 3 do 4 cykli od ustąpienia objawów androgenizacji. W przypadku nawrotu dolegliwości po kilku tygodniach lub miesiącach od zakończenia leczenia, należy ponownie rozpocząć stosowanie produktu Cyprodiol.

#### **Antykoncepcja**

Produkt zapewnia wysoką skuteczność antykoncepcyjną. Działanie antykoncepcyjne rozpoczyna się od pierwszego dnia przyjmowania leku i utrzymuje się w czasie 7-dniowej przerwy. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie innego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeżeli wyjątkowo i z nieznanych przyczyn krwawienie z odstawienia nie występuje podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu produktu Cyprodiol, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

### **Specjalne środki ostrożności dotyczące wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki**

Jeżeli wystąpią wymioty i (lub) biegunka w ciągu 3 do 4 godzin po zastosowaniu produktu, substancje czynne mogą nie wchłonąć się całkowicie. Należy wówczas postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- 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).
- Aktualny lub przebyty udar mózgu.
- Obecne lub przebyte choroby sprzyjające wystąpieniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (na przykład wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków). Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej bądź tętniczej (patrz punkt 4.4) takich jak:
  - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
  - ciężkie nadciśnienie tętnicze
  - ciężka dyslipoproteinemia
- Dziedziczna lub nabyta predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żyłnej 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).
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych).
- Przebyte lub współistniejące nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Podejrzewanie ciąży, ciąża.
- Karmienie piersią.
- Przebyte lub współistniejące nowotwory zależne od hormonów płciowych (na przykład rak piersi lub rak endometrium).
- Krwawienia z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, związane z nadmiernym stężeniem triglicerydów we krwi.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Ostrzeżenia*

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).

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 zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu Cyprodiol.

### Zaburzenia krążenia

- Stosowanie produktu Cyprodiol wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji gdy produkt nie jest stosowany. Nadmierne ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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, kręzkowych, 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; nagle 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). Jeśli 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 (na 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<sup>2</sup>).
- 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<sup>2</sup>);
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków;
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych 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, należą 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 przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodnych kumaryny).

Należy również uwzględnić czynniki biochemiczne, które mogą wskazywać na dziedziczne lub nabyte predyspozycje do wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, jak np. oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemia, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, przeciwciała antyfosfolipidowe (antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Rozważając ryzyko i korzyści płynące ze stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, lekarz powinien wziąć pod uwagę, iż odpowiednie postępowanie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy jest większe w ciąży niż w czasie stosowania środków antykoncepcyjnych o małej dawce estrogenu (< 0,05 mg etynyloestradiolu).

## **Nowotwory**

Badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w czasie długotrwałego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednakże ryzyko to może nie mieć bezpośredniego związku ze stosowaniem tych produktów, lecz wynikać z określonych zachowań seksualnych lub innych czynników, jak np. zakażenie wirusem brodawczaka (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych udowodniła, że u kobiet przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne nastąpiło nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. Ryzyko to stopniowo zanika w ciągu 10 lat po odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych. U kobiet poniżej 40. roku życia rak piersi występuje rzadko; w tej grupie wiekowej liczba przypadków jego występowania wśród kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję

obecnie lub w przeszłości jest mniejsza w porównaniu z całkowitym ryzykiem zapadalności na raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane niewielkie zwiększenie ryzyka występowania raka piersi może być związane z jego wczesnym wykrywaniem, ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub współdziałaniem obu tych czynników. Wśród kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną rak piersi jest częściej wykrywany w niezaawansowanej postaci, niż u kobiet, które nigdy nie stosowały złożonych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania środków hormonalnych, w rzadkich przypadkach łagodne lub jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby mogą prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej, w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę możliwość obecności nowotworu wątroby.

### **Inne choroby**

U kobiet ze zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi (lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w tym kierunku), stosujących doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, zwiększa się ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

U wielu kobiet przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne stwierdzono nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, ale rzadko ma on znaczenie kliniczne. Nie znaleziono również zależności między przyjmowaniem środków hormonalnych, a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Jeśli jednak nadciśnienie będzie się utrzymywało lekarz powinien zlecić odstawienie środków hormonalnych i podjąć leczenie nadciśnienia. Po powrocie wartości ciśnienia do normy można kontynuować przyjmowanie środków hormonalnych.

W czasie ciąży oraz podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych mogą występować lub nasilać się następujące choroby: żółtaczka i (lub) świąd zależne od zastoju żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otosklerozę z utratą słuchu.

Wystąpienie ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby powoduje konieczność odstawienia doustnych antykoncepcyjnych środków hormonalnych do czasu powrotu czynności wątroby do normy. W razie powtórnego wystąpienia żółtaczki zastoinowej lub świądu, które po raz pierwszy były obserwowane w czasie ciąży lub w czasie poprzedniego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, należy je również odstawić.

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinoodporność i tolerancję glukozy, lecz nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących środki o małej zawartości etynyloestradiolu (< 0,05 mg). Kobiety te powinny jednak znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Wystąpienie choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego związane jest z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Czasem mogą wystąpić przebarwienia na skórze twarzy (ostuda), szczególnie u kobiet, u których wystąpiły one w czasie ciąży. Kobiety mające takie predyspozycje powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania środków antykoncepcyjnych.

U pacjentek z hirsutyzmem, u których nagle wystąpiły lub nasiliły się objawy choroby (nowotwory wytwarzające androgeny), konieczna jest diagnostyka różnicowa.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów.

### *Badania lekarskie*

Przed rozpoczęciem leczenia produktem po raz pierwszy lub po przerwie, należy:

- przeprowadzić szczegółowy wywiad lekarski, w tym rodzinny;
- przeprowadzić badania w kierunku wykrycia przeciwwskazań do stosowania i ostrzeżeń związanych ze stosowaniem leku.

Okresowe badania lekarskie należy przeprowadzać regularnie, gdyż w czasie stosowania produktu mogą wystąpić po raz pierwszy objawy będące przeciwwskazaniami lub czynniki ryzyka. Częstość wykonywania badań i ich rodzaj ustala lekarz indywidualnie dla każdej pacjentki – należy jednak kontrolować ciśnienie krwi, piersi, narządy jamy brzusznej i miednicy małej z badaniem cytologicznym włącznie.

Należy poinformować pacjentkę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### *Zmniejszenie skuteczności działania*

Skuteczność działania produktu Cyprodiol może się zmniejszyć w przypadku pominięcia tabletek (punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (punkt 4.2) lub w czasie jednoczesnego stosowania innych leków (punkt 4.5).

### *Nieregularne krwawienia*

Podczas stosowania środków zawierających estrogen i gestagen może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niezwiązane z działaniem hormonów i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w celu rozpoznania nowotworu lub stwierdzenia ciąży.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli produkt stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest bardzo małe. Jeżeli jednak nie przyjmowano produktu zgodnie z zaleceniami i krwawienie z odstawienia nie wystąpiło raz lub w dwóch kolejnych cyklach, wówczas przed dalszym stosowaniem produktu należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

### *Zawartość laktozy i sacharozy*

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

## **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje pomiędzy środkiem zawierającym estrogen i gestagen, a innymi lekami mogą prowadzić do wystąpienia krwawień i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej. Opisywano następujące interakcje:

*Metabolizm wątrobowy:* istnieje możliwość wystąpienia interakcji z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych. Do leków tych należą: pochodne hydantoiny, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również

okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina i preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich skojarzenia mogą wpływać na metabolizm wątrobowy.

*Krążenie jelitowo-wątrobowe:* istnieje możliwość zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów przy jednoczesnym stosowaniu niektórych antybiotyków, np. tetracyklin, penicylin. Podczas przyjmowania któregokolwiek z wymienionych leków, należy oprócz produktu Cyprodiol stosować dodatkowe metody antykoncepcji (metody mechaniczne) lub zdecydować się na inny rodzaj antykoncepcji. Dodatkowe metody antykoncepcji należy stosować również przez 28 dni po zakończeniu leczenia produktami, które indukują enzymy wątrobowe oraz przez 7 dni po zaprzestaniu stosowania antybiotyków (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny). Jeżeli okres stosowania dodatkowych metod antykoncepcji obejmuje przerwę między cyklami leczenia produktem Cyprodiol, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania, bez zachowania 7-dniowej przerwy. Środki zawierające estrogen i gestagen mogą zaburzać metabolizm innych leków, których stężenia w osoczu i tkankach mogą się zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, należy dostosować ich dawkę.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Cyprodiol jest przeciwwskazany podczas ciąży i laktacji.

W przypadku stwierdzenia ciąży, produkt należy natychmiast odstawić.

Cyproteron przenika do mleka kobiecego i około 0,2% przyjętej przez matkę dawki może zostać przekazane tą drogą dziecku karmionemu piersią, co odpowiada dawce około 1 µg/kg mc. W ten sposób dziecku karmionemu piersią przekazane może również zostać około 0,02% dawki dobowej etynyloestradiolu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ciężkie działania niepożądane, występujące po stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie 4.4.

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

Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą:

*Zaburzenia układu nerwowego:*

bóle głowy; migrena; stany depresyjne; zmiany libido; zmiany nastroju.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

nudności, wymioty i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*

tkliwość piersi, ból piersi, powiększenie gruczołów sutkowych, wydzielina z brodawki sutkowej, upławy.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*  
wysypki skórne, świąd, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy.

*Zaburzenia oka:*  
nietolerancja soczewek kontaktowych.

*Zaburzenia układu immunologicznego:*  
reakcje nadwrażliwości.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*  
zatrzymanie płynów w organizmie.

*Badania diagnostyczne:*  
zmiana masy ciała.

*Zaburzenia naczyniowe:*  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): choroba zakrzepowo-zatorowa

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

#### 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  
ul. Żąbkowska 41  
PL-03 736 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Nieznane są przypadki ostrego zatrucia. Po przedawkowaniu mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz, u młodych dziewcząt, krwawienie z pochwy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny i estrogeny; cyproteron i estrogen.  
Kod ATC: G03HB01

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Etynyloestradiol należy do hormonów estrogenowych. Po podaniu doustnym następuje zahamowanie owulacji w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego zmniejszającego wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (FSH/LH-RH).

Octan cyproteronu należy do hormonów gestagenowych. Leki o działaniu gestagenów indukują krwawienie z odstawienia w przypadkach, gdy owulacja zostaje zahamowana przez przyjmowane doustnie estrogeny.

W czasie leczenia produktem Cyprodiol zmianie ulega również wydzielina w szyjce macicy, co znacznie utrudnia możliwość zapłodnienia i (lub) zagnieżdżenia już zapłodnionego jaja. Wyklucza to możliwość zajścia w ciążę, tak że nie jest konieczne stosowanie w czasie leczenia dodatkowych metod antykoncepcji.

Ponadto octan cyproteronu wykazuje działanie antyandrogenowe i dzięki temu jest skutecznym lekiem w zwalczaniu objawów androgenizacji.

Podczas stosowania produktu Cyprodiol ograniczona zostaje aktywność gruczołów łojowych, odgrywających ważną rolę w powstawaniu trądziku i łojotoku. Prowadzi to do wygojenia wykwitów trądzikowych (zwykle po 3 – 4 miesiącach leczenia), zahamowania nadmiernego przetłuszczania się włosów i skóry oraz do zmniejszenia wypadania włosów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Octan cyproteronu**

#### Wchłanianie

Octan cyproteronu podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie leku we krwi występuje po około 1,6 godziny i wynosi 15 ng/ml. Dostępność biologiczna octanu cyproteronu wynosi około 88%.

#### Dystrybucja

Octan cyproteronu jest prawie wyłącznie wiązany z albuminami. Tylko 3,5-4,0% całkowitego stężenia leku w osoczu występuje w postaci wolnych steroidów. Zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony płciowe (SHBG), wywołane działaniem etynyloestradiolu, nie wpływa na stężenie białek wiążących octan cyproteronu. Objętość dystrybucji octanu cyproteronu wynosi  $986 \pm 437$  l.

#### Metabolizm

Octan cyproteronu jest prawie całkowicie metabolizowany. Głównym metabolitem w osoczu jest  $15\beta$ -OH-CPA, w którego powstaniu bierze udział enzym CYP3A4 układu cytochromu P-450. Klirens metaboliczny octanu cyproteronu z osocza wynosi 3,6 ml/min/kg mc.

#### Wydalenie

Stężenie octanu cyproteronu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 0,8 godziny i około 2,3 do 3,3 dni. Wydalany jest częściowo w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych w moczu do wydalanych z żółcią wynosi 1:2, zaś okres półtrwania około 1,8 dnia.

#### Stężenie w stanie stacjonarym

Na farmakokinetykę octanu cyproteronu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania leku raz na dobę, jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 2,5-krotnie i osiąga stężenie stanu stacjonarnego w drugiej połowie cyklu.

### **Etynyloestradiol**

#### Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi wynosi około 71 pg/ml i występuje w ciągu 1,6 godzin. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Średnia dostępność biologiczna wynosi około 45% i wykazuje dużą zmienność indywidualną – około 20-65%.

### Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%) lecz niespecyficznie wiązany z albuminami krwi i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia SHBG w osoczu.

Współczynnik objętości dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosi ok. 2,8-8,6 l/kg.

### Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzężeniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstałe etylowane i hydroksylowane metabolity występują w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany, siarczany). Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 2,3-7,0 ml/min/kg mc.

### Wydalenie

Stężenie etynyloestradiolu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Wydalany jest w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych w moczu do wydalanych z żółcią wynosi 4:6, zaś okres półtrwania około 1 dnia.

### Stężenie w stanie stacjonarnym

Stężenie w stanie stacjonarnym występuje w drugiej połowie cyklu i jest o 60% większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność układowa

Podczas badań tolerancji układowej po wielokrotnym podaniu doustnym, nie obserwowano działań, które mogłyby wskazywać na nieoczekiwane ryzyko związane ze stosowaniem produktu w dawkach zależnych od wskazania.

Nie prowadzono badań na zwierzętach, w celu oceny uczulającego działania etynyloestradiolu i octanu cyproteronu.

### Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Badania w kierunku embriotoksyczności i teratogenności substancji czynnych, podanych łącznie w okresie organogenezy przed wykształceniem się zewnętrznych organów płciowych, nie wskazują na teratogenne działanie mieszaniny. Podanie dużych dawek octanu cyproteronu w czasie wrażliwej na wpływ hormonów fazy różnicowania się organów płciowych (po około 45 dniach ciąży) może prowadzić do feminizacji płodów męskich. Obserwacja narodzonych samców narażonych na octan cyproteronu *in utero* nie wykazała oznak feminizacji. Pomimo tego stosowanie produktu Cyprodiol w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

### Toksyczny wpływ na genom i powstawanie nowotworów

Testy przesiewowe nie wykazały toksycznego działania octanu cyproteronu na genom. Jednakże dalsze testy pokazały, że w izolowanych komórkach wątroby szczurów i małp oraz w świeżo izolowanych ludzkich hepatocytach octan cyproteronu powodował powstawanie połączeń typu pomostowego w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA), natomiast nie wykryto takich nieprawidłowych połączeń pomostowych w komórkach wątroby psów.

W badaniach w warunkach *in vivo* po stosowaniu octanu cyproteronu stwierdzono zwiększoną liczbę padnięć, stany przednowotworowe, zmiany w wątrobie z uszkodzeniem enzymów wątrobowych u samic szczurów oraz zwiększenie częstości mutacji genu bakteryjnego u transgenicznych szczurów, którym wprowadzono ten gen w celu oceny jego podatności na mutacje.

Doświadczenia kliniczne i badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonej liczby przypadków nowotworów wątroby u ludzi. Nie wykazano ani toksycznego działania octanu cyproteronu na powstawanie nowotworów u gryzoni, ani jego potencjalnych właściwości

genotoksycznych. Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą powodować szybszy wzrost nowotworów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Dostępne wyniki badań wykazują, że produkt Cyprodiol stosowany zgodnie ze wskazaniami i według zalecanego dawkowania jest bezpieczny dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K-30  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry White Y-1R-7000B\*, Opadry Buff OY-3690\*\*, żółcień chinolinowa, lak (E 104), Opaglos 6000 White\*\*\*, sacharoza.

\* hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, indygokarmin, lak (E 132)

\*\* hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172)

\*\*\* etanol, szelak, воск Carnauba, воск pszczeli biały

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku  
21 szt. (1 blister po 21 szt.)

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SUN-FARM Sp. z o.o.  
Człkówka 75  
05-340 Kołbiel

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14215

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**