

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Cyprodiol**

**2 mg + 35 µg, tabletki drażowane**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki drażowana zawiera dwie substancje czynne:

2 mg cyproteronu octanu (*Cyproteroni acetat*),

35 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Cyprodiol stosuje się wyłącznie u kobiet w leczeniu objawów androgenizacji, takich jak:

- trądzik, zwłaszcza postać nasiloną oraz postacię połączone z łojotokiem, stanami zapalnymi lub powstawaniem guzków (trądzik grudkowo-krostkowy, trądzik guzkowo-torbielowaty),
- łagodne postacię hirsutyizmu,
- łysienie androgenne.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób przyjmowania

Regularne przyjmowanie preparatu 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. i 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 preparatu Cyprodiol po raz pierwszy**

- Jeśli pacjentka nie stosowała w ostatnim miesiącu hormonalnego preparatu 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 preparat antykoncepcyjny

W przypadku wcześniejszego stosowania złożonych preparatów hormonalnych stosowanie preparatu Cyprodiol rozpoczyna się następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne wcześniej stosowanego preparatu.

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

Stosowanie preparatu 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 tabletkę *placebo* wcześniej stosowanego preparatu).

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

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

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

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

Po poronieniu naturalnym lub sztucznym w pierwszym trymestrze ciąży przyjmowanie preparatu Cyprodiol może być rozpoczęte niezwłocznie. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

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

U pacjentek, które po porodzie lub poronieniu odbyły stosunek przed zastosowaniem preparatu należy wykluczyć ciążę 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 tabletkce, należy jak najszybciej ją zażyć, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

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

- przerwa w przyjmowaniu tabletek preparatu nie powinna być nigdy dłuższa niż 7 dni,
- aby zahamować oś podwzgórze-przysadka-jajniki, niezbędne jest stosowanie preparatu nieprzerwanie przez 7 dni

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

#### Pominięcie tabletki w pierwszym tygodniu

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

#### Pominięcie tabletki w drugim tygodniu

Należy zażyć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek, kolejne dawki należy stosować o stałej porze. Skuteczność antykoncepcyjna preparatu jest zachowana jeśli 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie i nie trzeba wówczas stosować dodatkowych metod zapobiegania ciąży. Jednak jeżeli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli 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:

Pierwsza możliwość: Należy zażyć 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 preparatu może jednak wystąpić plamienie lub krwawienie.

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

Jeżeli jednak w tym okresie nie zażywano tabletek w sposób właściwy, należy postępować wg punktu 1 i stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne przez kolejnych 7 dni.

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

#### **Okres stosowania leku**

Czas leczenia zależy od nasilenia objawów androgenizacji u pacjentki. Leczenie trwa zazwyczaj kilka miesięcy. Zaleca się stosowanie preparatu 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 preparatu 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 preparatu antykoncepcyjnego.

Jeżeli wyjątkowo i z nieznanych przyczyn krwawienie z odstawienia nie występuje podczas 7-dniowego okresu nie przyjmowania preparatu Cyprodiol, należy wykluczyć ciążę przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia.

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

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

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obecne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał serca, udar mózgu) lub choroby sprzyjające ich wystąpieniu (na przykład zaburzenia krzepnięcia, wady zastawek serca, migotanie przedsionków).
- Obecność jednego znaczącego lub wielu czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętniczych bądź żylnych.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości objawów zwiastunowych zakrzepicy (np. przemijającego napadu niedokrwiennego mózgu, dławicy piersiowej).
- 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.
- Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi.
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, związane z nadmiernym stężeniem triglicerydów we krwi.

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

##### *Ostrzeżenia*

Jeżeli wystąpi którykolwiek z objawów lub czynników ryzyka wymienionych poniżej, należy z każdą pacjentką indywidualnie omówić korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Cyprodiol, zanim podejmie ona decyzję o przyjmowaniu tabletek. W razie pogorszenia się, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy podanych poniżej objawów lub czynników ryzyka pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem, który zdecyduje czy preparat należy odstawić.

- Zaburzenia zakrzepowo - zatorowe

Badania epidemiologiczne wykazują, że podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zwiększa się ryzyko wystąpienia zatorów żylnych lub tętniczych i chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna. Przypadki te występują rzadko.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), np. zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna może wystąpić w czasie stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. U pacjentek stosujących produkty o małej dawce estrogenu (<0,05 mg etynyloestradiolu) zakrzepicę stwierdzono w około 4 przypadkach na 10 000 kobiet w ciągu roku, natomiast u kobiet, które nie przyjmują doustnych produktów antykoncepcyjnych w 0,5-3 przypadkach na 10 000 kobiet w ciągu roku. U kobiet w ciąży ŻChZZ wystąpiła w 6 przypadkach na 10 000 kobiet ciężarnych w ciągu roku.

U kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zakrzepy mogą wystąpić, choć bardzo rzadko, w innych naczyniach krwionośnych, np. wątroby, krezki, nerek lub oka. Nie ma jednoznaczności, czy istnieje związek między występowaniem wyżej wymienionych przypadków a stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Objawami zakrzepicy żylniej lub tętniczej lub udaru naczyniowego mózgu mogą być:

- jednostronny ból kończyny dolnej i (lub) obrzęk,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia,
- nagła duszność,
- nagle rozpoczynający się kaszel,
- nietypowe, nasilone i przedłużające się bóle głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata widzenia,
- podwójne widzenie,

- mowa zamazana lub afazja,
- zawroty głowy,
- zapaść z napadem drgawek lub bez napadu,
- niedowład lub znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry brzuch”.

Ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub udaru naczyniowego mózgu zwiększa się wraz z:

- wiekiem,
- paleniem papierosów (przy wypalaniu dużej ilości papierosów i w miarę starzenia się ryzyko to zwiększa się wcześniej, szczególnie u kobiet powyżej 35 lat),
- dodatnim wywiadem rodzinnym (choroba zakrzepowo-zatorowa żył lub tętnic u rodzeństwa lub w młodym wieku rodziców). Jeżeli występują wymienione predyspozycje, przed podjęciem decyzji o stosowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy poradzić się lekarza,
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>),
- dyslipoproteinemią,
- nadciśnieniem tętniczym krwi,
- występowaniem migrenowego bólu głowy,
- wadami zastawkowymi serca,
- migotaniem przedsionków,
- długotrwałym unieruchomieniem, operacją, zabiegami chirurgicznymi kończyn dolnych, ciężkimi urazami. W tych sytuacjach zaleca się odstawienie doustnych produktów antykoncepcyjnych (przynajmniej 4 tygodnie przed planowaną operacją) i stosowanie ich dopiero po upływie 2 tygodni od powrotu do zdrowia.

Nie ma jednomyślności, co do roli żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych.

Należy wziąć pod uwagę zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”).

Inne choroby, które mogą prowadzić do zaburzeń krążenia krwi to np. cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe stany zapalne jelita (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Zwiększenie częstości lub nasilenia bólów migrenowych, występujących podczas stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (objawy chorób naczyniowo-mózgowych) mogą być powodem do natychmiastowego odstawienia tych preparatów.

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

Rozważając ryzyko i korzyści płynące ze stosowania hormonalnych produktów 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 produktów antykoncepcyjnych o małej dawce (<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 preparatów, 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 produkty antykoncepcyjne nastąpiło nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. Ryzyko to stopniowo zanika w ciągu 10 lat po odstawieniu hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet poniżej 40 roku życia rak piersi występuje rzadko; liczba przypadków jego występowania wśród kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję obecnie lub w przeszłości, w tej grupie wiekowej, jest mniejsza w porównaniu z całkowitym ryzykiem zapadalności na raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowych.

Obserwowane niewielkie zwiększenie ryzyka występowania raka piersi może być związane z jego wczesnym wykrywaniem, ze stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych lub współdziałaniem obu tych czynników. Wśród kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną rak piersi jest częściej wykrywany w jego nie zaawansowanej postaci, niż u kobiet, które nigdy nie stosowały złożonych produktów antykoncepcyjnych.

W czasie stosowania produktów 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 w wywiadzie rodzinnym), stosujących doustne hormonalne produkty antykoncepcyjne, zwiększa się ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

U wielu kobiet przyjmujących hormonalne produkty antykoncepcyjne stwierdzono nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, ale rzadko ma on znaczenie kliniczne. Nie znaleziono również zależności między przyjmowaniem preparatów 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 preparatów hormonalnych.

W czasie ciąży oraz podczas stosowania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych mogą występować lub nasilać się następujące choroby: żółtaczka i(lub) świąd zależne od zastojów żółci, kamica żółciowa, porfiria, tocznia rumieniowata układowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, płaszwica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza z utratą słuchu.

Wystąpienie ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby powoduje konieczność odstawienia doustnych antykoncepcyjnych produktów 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 produktów antykoncepcyjnych, należy je również odstawić.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinoodporność i tolerancję glukozy, lecz sposób leczenia kobiet z cukrzycą, które przyjmują produkty o małej zawartości etynyloestradiolu (<0,05 mg) nie powoduje konieczności wprowadzania zmian. Kobiety te powinny jednak znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza.

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

Czasem mogą wystąpić przebarwienia na skórze twarzy (ostuda), szczególnie u kobiet, u których wystąpiły one w czasie ciąży. Kobiety mające te predyspozycje powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania produktów 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 preparatem 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 preparatu 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 produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### *Zmniejszenie skuteczności działania*

Skuteczność działania preparatu Cyprodiol może zostać zmniejszona 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 preparatów zawierających estrogen i gestagen może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), 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 występują lub utrzymują się 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 preparat stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest bardzo małe. Jeżeli jednak nie przyjmowano preparatu zgodnie z zaleceniami i krwawienie z odstawienia nie wystąpiło raz lub dwukrotnie, wówczas przed dalszym stosowaniem preparatu należy wykluczyć ciążę.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje

Interakcje pomiędzy preparatem zawierającym estrogen i gestagen, a innymi lekami mogą prowadzić do wystąpienia krwawień i (lub) zmniejszenie 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 jak też gryzeofulwina i preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Krążenie jelitowo-wątrobowe:* istnieje możliwość zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów przy jednoczesnym stosowaniu niektórych antybiotyków, np. tetracyklin, penicylin.

Podczas przyjmowania któregośkolwiek z wymienionych leków należy oprócz preparatu 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 preparatami, które indukują enzymy wątrobowe oraz przez 7 dni po zaprzestaniu stosowania antybiotyków (z wyjątkiem rifampicyny i gryzeofulwiny). Jeżeli okres stosowania dodatkowych metod antykoncepcji obejmuje przerwę między cyklami leczenia preparatem Cyprodiol, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania, bez zachowania 7-dniowej przerwy. Preparaty zawierające estrogen i gestagen mogą zaburzać metabolizm innych leków, przez co może dojść do zmian stężeń tych leków w osoczu i tkankach.

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

#### **4.6. Cięża i laktacja**

Preparat Cyprodiol jest przeciwwskazany podczas ciąży i laktacji.

W przypadku stwierdzenia ciąży produkt należy natychmiast odstawić.

Octan cyproteronu 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 mg/kg. Wspomnianą drogą dziecku karmionemu piersią przekazane może również zostać około 0,02% dawki dobowej etynyloestradiolu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie obserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą:

*Zaburzenia układu nerwowego:*

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

*Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:*

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 układu odżywczego:*

zatrzymanie płynów w organizmie

*Badania diagnostyczne:*

zmiana masy ciała.

#### **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 preparatem Cyprodiol zmianie ulega również wydzielina w szyjce macicy, co znacznie utrudnia możliwość zapłodnienia i(lub) zagnieżdżenia zapłodnionego już jaja. Powyższe względy wykluczają możliwość zajścia w ciążę tak, że nie jest konieczne stosowanie w czasie leczenia dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

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

Podczas stosowania preparatu Cyprodiol ograniczona zostaje aktywność gruczołów łojowych, odgrywających ważną rolę w powstaniu 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. Lek jest wydalany częściowo w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych w moczu do wydalanych z żółcią wynosi 1:2 z okresem półtrwania około 1,8 dnia.

#### Stężenie w stanie stacjonarnym

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 w stanie stacjonarnym 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 nie specyficznie związany z albuminami we 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 z dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Lek jest wydalany w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych w moczu do wydalanych z żółcią wynosi 4:6 z okresem 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 zaobserwowano żadnych działań, które mogłyby wskazywać na nieoczekiwane ryzyko związane ze stosowaniem preparatu w dawkach zależnych od wskazania.

Nie prowadzono badań na zwierzętach w celu oceny uczulającego działania etynyloestradolu 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 związku. 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 w łonie samicy nie wykazała oznak feminizacji. Pomimo to stosowanie preparatu 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, jak również 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 zwiększenie liczby zgonów, 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 preparat Cyprodiol stosowany zgodnie ze wskazaniami i według zalecanego dawkowania jest bezpieczny dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, Opadry White Y-1R-7000B\*, Opadry Buff OY-3690\*\*, żółcień chinolinowa, Opaglos 6000 White\*\*\*, sacharoza.

\* hypromeloza, polietylenoglikol 400, tytanu dwutlenek, indygokarmin

\*\* hypromeloza, polietylenoglikol 400, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek czarny

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 21 tabletek drażowanych w tekturowym pudełku.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Nie dotyczy.

## **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**

12.11.2007

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

16.02.2009