

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyprest; 0,035 mg + 2 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki drażowana zawiera 0,035 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) oraz 2 mg cyproteronu octan (*Cyproteroni acetat*)

Substancje pomocnicze: 31,115 mg laktozy jednowodnej i 19,637 sacharozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki drażowane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania:

Cyprest jest wskazany do leczenia trądziku, łojotoku lub łagodnej postaci hirsutyzmu u dojrzałych płciowo kobiet, u których rozważana jest konieczność leczenia hormonalnego.

Chociaż produkt leczniczy Cyprest działa także jako doustny środek antykoncepcyjny, należy go stosować tylko u kobiet, u których wymagane jest leczenie hormonalne w wymienionych powyżej wskazaniach.

Zaleca się zakończenie leczenia produktem leczniczym Cyprest po 3 do 4 cyklach od chwili całkowitego ustąpienia objawów i nie kontynuowanie stosowania preparatu jedynie w celu doustnej antykoncepcji.

Cykl leczenia produktem Cyprest można powtórzyć w przypadku nawrotu objawów chorób androgenozależnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cyprest hamuje owulację i tym samym zapobiega zapłodnieniu. Pacjentki stosujące produkt leczniczy Cyprest nie powinny przyjmować dodatkowo innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ naraża to pacjentkę na nadmierne dawki hormonów, a nie jest konieczne dla skuteczności antykoncepcji.

Jak stosować produkt leczniczy Cyprest

Tabletki należy przyjmować codziennie o stałej porze dnia, z niewielką ilością płynu zgodnie z kolejnością zaznaczoną na blistrze. Przez kolejnych 21 dni przyjmuje się jedną tabletkę na dobę, przez następne 7 dni tabletek nie przyjmuje się. Krwawienie z odstawienia zwykle pojawia się drugiego lub trzeciego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może trwać aż do rozpoczęcia przyjmowania tabletek z następnego blistra.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Cyprest

W ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pierwszą tabletkę należy przyjąć w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego (pierwszy dzień wystąpienia krwawienia oznaczony jest jako Dzień 1). Możliwe jest rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Cyprest od 2 do 5 dnia cyklu, ale wtedy należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji (metody barierowe) przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu.

Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, wkładki dopochwowej lub plastra

Stosowanie produktu leczniczego Cyprest należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną dotychczas stosowanego preparatu, nie później, niż następnego dnia po przerwie w przyjmowaniu tabletek (lub po przyjęciu ostatniej tabletki, która nie zawiera hormonów (placebo) dotychczas stosowanego preparatu. W przypadku stosowania wkładki dopochwowej lub plastra, stosowanie produktu Cyprest najlepiej rozpocząć w dniu ich usunięcia, ale nie później niż w dniu, w którym miała być założona nowa wkładka lub przyklejony nowy plaster.

Zmiana z preparatu zawierającego tylko progestagen (doustny środek antykoncepcyjny zawierający tylko progestagen, iniekcja, implant) lub domacicznego systemu uwalniającego progestagen (IUS)

Zmiana na produkt Cyprest z minipigułki jest możliwa w dowolnym momencie. W przypadku implantu lub domacicznego systemu uwalniającego progestagen (ang. progestagen-releasing intrauterine system - IUS) stosowanie produktu Cyprest należy rozpocząć w dniu ich usunięcia. W przypadku stosowania iniekcji tabletkę produktu Cyprest należy przyjąć w dniu, w którym miała być wykonana następna iniekcja. W powyższych przypadkach przez pierwsze 7 dni należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji (metody barierowe).

Stosowanie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Stosowanie produktu leczniczego Cyprest można rozpocząć natychmiast i nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Stosowanie po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące patrz punkt 4.6.

Kobietom, które nie karmią piersią zaleca się rozpocząć przyjmowanie produktu Cyprest między 21 a 28 dniem po porodzie. Jeżeli stosowanie rozpocznie się po 28 dniu należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji (barierowe) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek przed zastosowaniem preparatu należy wykluczyć ciążę lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego, ponieważ pierwsza owulacja po porodzie może poprzedzać pierwsze krwawienie.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli tabletkę przyjmie się **nie później niż po 12 godzinach** skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Pominiętą tabletkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe i zażyć pozostałe tabletki o zwykłej porze.

Jeśli tabletkę przyjmie się **więcej niż po 12 godzinach** skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona.

Należy wówczas postępować według podstawowych zasad:

1. przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może być większa niż 7 kolejnych dni,
2. tabletki należy przyjmować bez przerwy przez 7 dni, aby zahamować oś przysadka - jajniki.

Zgodnie z tym, w praktyce można stosować następujące zalecenia:

Pominięcie tabletki w 1. tygodniu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez następne 7 dni należy stosować barierowe metody antykoncepcyjne. Należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę, jeżeli kobieta utrzymywała stosunki seksualne w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im bliżej regularnej (7-dniowej) przerwy w stosowaniu tabletek, tym ryzyko zajścia w ciążę jest większe.

Pominięcie tabletki w 2. tygodniu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak jest to możliwe, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki były przyjmowane prawidłowo nie ma

potrzeby stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli pominięto więcej niż jedną tabletkę zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych przez następne 7 dni.

Pominięcie tabletki w 3. tygodniu

Ryzyko zmniejszenia niezawodności działania antykoncepcyjnego zwiększa się z powodu bliskości 7-dniowej przerwy w stosowaniu tabletek. Zmniejszeniu niezawodności działania antykoncepcyjnego można jeszcze zapobiec przez dostosowanie dawki. Jeżeli wybierze się jedną z poniższych możliwości nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych pod warunkiem, że w okresie 7 dni poprzedzających pominięcie dawki tabletki były przyjmowane prawidłowo. W innym przypadku należy postępować zgodnie z punktem 1 i stosować dodatkowe barierowe metody antykoncepcyjne przez następne 7 dni.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć od razu po zakończeniu aktualnego opakowania, bez 7-dniowej przerwy. Krwawienie z odstawienia prawdopodobnie nie wystąpi, aż do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania, ale w dniach przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Możliwe jest również przerwanie przyjmowania tabletek z aktualnego opakowania. Należy wtedy zrobić 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek uwzględniając dni, w których pominięto tabletki, i po której można rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Jeśli pacjentka pominęła kilka tabletek i w czasie pierwszej przerwy w ich stosowaniu nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

Postępowanie w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki (zaburzenia żołądkowo-jelitowe)
W przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki może wystąpić zaburzenie wchłaniania, należy wówczas zastosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Jeśli wymioty wystąpiły w okresie od 3 do 4 godzin po zażyciu tabletki należy, tak szybko jak to możliwe przyjąć nową (zastępczą) tabletkę. Jeśli to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletek. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek zamieszczonymi w rozdziale 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”.

Jeśli pacjentka chce postępować zgodnie z dotychczasowym schematem przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkowo tabletkę z nowego blistra.

Postępowanie w celu opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia lub zmiany dnia rozpoczęcia krwawienia miesięczkowego

Aby opóźnić termin wystąpienia krwawienia miesięczkowego należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra zaraz po zakończeniu aktualnego blistra z pominięciem 7-dniowej przerwy. Można przyjąć kilka tabletek lub wszystkie z nowego blistra. W tym czasie może pojawić się krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Kolejne, regularne przyjmowanie produktu Cyprest można rozpocząć po 7-dniowej przerwie.

Aby trwale zmienić termin pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego należy skrócić przerwę w przyjmowaniu tabletek o tyle dni, o ile zamierza się przesunąć termin wystąpienia krwawienia. Im krótsza przerwa w przyjmowaniu tabletek, tym mniejsza szansa na wystąpienie krwawienia z odstawienia i większa na wystąpienie krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia w trakcie przyjmowania tabletek z następnego blistra (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia, patrz powyżej).

Czas leczenia

Długość okresu stosowania produktu leczniczego Cyprest zależy od nasilenia choroby. Leczenie trwa zwykle kilka miesięcy. Należy przerwać stosowanie produktu Cyprest 3 do 4 cykli po

całkowitym ustąpieniu objawów związanych z zalecanymi wskazaniami. Nie zaleca się dalszego stosowania preparatu tylko w celu doustnej antykoncepcji. Jeżeli po kilku tygodniach lub miesiącach po odstawieniu tabletek nastąpi nawrót choroby można powtórzyć cykl leczenia preparatem Cyprest.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Cyprest jak i inne doustne złożone środki antykoncepcyjne zawierające progestagen i estrogen nie powinien być stosowany, jeśli występuje którykolwiek z wymienionych niżej przypadków. W przypadku wystąpienia po raz pierwszy w czasie przyjmowania produktu Cyprest, jednego z poniższych przypadków należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

- Zakrzepica żylna obecnie lub w przeszłości (ze współistniejącą lub nie zatorowością płucną).
- Zaburzenia zakrzepowe tętnic (jak udar naczyniowy mózgu lub zawał mięśnia sercowego) lub objawy zwiastunowe zakrzepicy (jak dławica piersiowa i przemijające napady niedokrwienia mózgu - ang. TIA).
- Jeden z następujących czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Nabyte lub dziedziczne predyspozycje do wystąpienia zakrzepicy żylnnej lub tętniczej takie, jak: oporność na aktywowane białko C, niedobory - antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia, przeciwciała antyfosfolipidowe (antykardiolipidowe, antykoagulant toczniowy).
- Zapalenie trzustki obecnie lub występowanie w przeszłości powiązane z ciężką hipertrójglicerydemią.
- Nowotwory wątroby obecnie lub w przeszłości (łagodne lub złośliwe).
- Obecność ciężkich i licznych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylnnej i tętniczej mogących stanowić również przeciwwskazania do stosowania preparatu (patrz punkt 4.4).
- Ciąża lub laktacja.
- Występujące obecnie lub w przeszłości ciężkie zaburzenia czynności wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy.
- Występujący obecnie lub podejrzenie występowania hormonozależnego nowotworu złośliwego narządów rodnych, piersi lub wątroby.
- Krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionych przyczynach.
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Cyprest nie należy stosować u mężczyzn.

Ostrzeżenia

Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów i (lub) czynników ryzyka wymienionych poniżej, należy z pacjentką omówić wszystkie możliwe korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cyprest, zanim podejmie ona decyzję o rozpoczęciu jego stosowania. W przypadku pogorszenia, zaostrzenia lub pojawienia się po raz pierwszy któregośkolwiek z opisanych objawów lub czynników ryzyka pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem. Lekarz decyduje czy preparat należy odstawić.

ZABURZENIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE

ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Produkt leczniczy Cyprest jest złożony z progestagenu tj. cyproteronu octanu i estrogenu tj. etynyloestradiolu i musi być przyjmowany przez kolejnych 21 dni każdego 28-dniowego cyklu. W związku z tym ma działanie podobne do doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub produktu Cyprest zwiększa ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) włączając zakrzepicę żył głębokich

i zatorowość płucną (w porównaniu z sytuacją, gdy preparat nie jest stosowany). Dodatkowe ryzyko jest najwyższe w pierwszym roku stosowania u kobiet, które wcześniej nie stosowały doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych. Ten wzrost ryzyka jest mniejszy niż ryzyko ŻChZZ związane z ciążą, które szacuje się na 60 przypadków na 100 000 kobiet w ciąży. Całkowite wyzdrowienie w przypadku takich schorzeń nie zawsze jest możliwe, ŻChZZ w 1-2% kończy się zgonem.

Badania epidemiologiczne wskazują, że wśród kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne o małej dawce estrogenu ($< 50 \mu\text{g}$ etynyloestradiolu) ŻChZZ występuje w 40 przypadkach na 100 000 kobietolat, w porównaniu do 5-10 przypadków na 100 000 kobietolat u kobiet nie przyjmujących doustnych środków antykoncepcyjnych.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne zwiększa się wraz z:

- wiekiem,
- dodatnim wywiadem rodzinnym (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w relatywnie wczesnym wieku u rodziców lub u rodzeństwa). Jeśli występują dziedziczne predyspozycje należy przeprowadzić dalsze badania.
- długotrwałym unieruchomieniem lub zabiegiem operacyjnym (szczególnie kończyn dolnych) i ciężkim urazem. W takiej sytuacji należy przerwać stosowanie produktu Cyprest (przynajmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem) i nie rozpoczynać stosowania wcześniej niż 2 tygodnie po pełnym powrocie pacjentki do czynności ruchowych,
- otyłością (współczynnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2),
- możliwością wystąpienia samoistnego zapalenia żył powierzchownych i żyłaków.

Nie ma jednoznacznego stanowiska dotyczącego możliwej roli tych czynników jako przyczyny powstawania zakrzepicy żył głębokich.

Znane są epidemiologiczne dane wskazujące, że występowanie ŻChZZ jest częstsze u pacjentek stosujących produkt Cyprest w porównaniu z pacjentkami stosującymi doustne złożone środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenu ($< 50 \mu\text{g}$).

Do grupy pacjentek stosujących produkt Cyprest zgodnie ze wskazaniem, należy prawdopodobnie włączyć pacjentki, które mają dziedzicznie zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych, w tym związane z zespołem torbielowatości jajników (zespół Steina i Leventhala).

CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA TĘTNIC

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia chorób zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (zawał mięśnia sercowego, przejściowy atak niedokrwienia mózgu). Wymienione poniżej czynniki/objawy zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic. Jeśli w przypadku niżej wymienionych czynników stosuje się jednocześnie produkt leczniczy Cyprest, ryzyko wystąpienia tych powikłań zwiększa się jeszcze bardziej:

- wiek,
- palenie papierosów (kobiety w wieku powyżej 35 lat stosujące doustne środki antykoncepcyjne nie powinny palić papierosów),
- dyslipoproteinemia,
- otyłość (współczynnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2),
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- dodatni wywiad rodzinny (choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w stosunkowo młodym wieku u rodziców lub rodzeństwa). Jeśli występują dziedziczne predyspozycje należy przeprowadzić dodatkowe badania.
- choroba sercowo-naczyniowa (choroby zastawek serca, migotanie przedsionków),
- migrena
zwiększenie częstości występowania lub nasilenia bólów migrenowych podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (które mogą być objawami zwiastunowymi chorób naczyniowo-mózgowych) może być wskazaniem do natychmiastowego odstawienia produktu Cyprest,
- cukrzyca.

Inne choroby, którym może towarzyszyć wzrost zaburzeń krążenia to: zespół policystycznych jajników, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i anemia sierpowatokrwinkowa.

NOWOTWORY

- Niektóre badania wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w czasie długotrwałego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Nie ma jednak jednomyślności co do stopnia wpływu zachowań seksualnych i infekcji wirusem brodawczaka (HPV) na ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy.
- Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne nastąpiło nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka ($RR = 1,24$) zachorowania na raka piersi. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w okresie 10 lat po odstawieniu doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ u kobiet poniżej 40 roku życia rak piersi występuje rzadko, liczba dodatkowych, zdiagnozowanych przypadków raka piersi u kobiet stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne obecnie lub w niedawnej przeszłości jest niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem zapadalności na raka piersi. Obserwowane niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia raka piersi może być związane z jego wczesnym wykrywaniem u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi efektami działania tych środków lub współdziałania obu tych czynników. U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne rak piersi jest częściej wykrywany w jego niezaawansowanym stadium niż u kobiet, które nigdy ich nie stosowały. Może to być skutkiem wcześniejszego zdiagnozowania raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne biologicznym, działaniem tych środków lub współdziałania obu tych czynników.
- Rzadko, u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, obserwowano łagodne nowotwory wątroby, jeszcze rzadziej spotyka się złośliwe nowotwory wątroby mogące w rzadkich przypadkach być przyczyną zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. W przypadkach ciężkich dolegliwości nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawień w obrębie jamy brzusznej w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę ryzyko nowotworu wątroby.

INNE ZABURZENIA

- U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, u których występuje hipertrójglicerydemia (lub hipertrójglicerydemia występuje w wywiadzie rodzinnym) zwiększa się ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.
- U wielu kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielki wzrost ciśnienia krwi, ale rzadko ma on znaczenie kliniczne. Nie udowodniono zależności między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, a występowaniem nadciśnienia tętniczego krwi. Jeśli jednak w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych utrzymuje się podwyższone ciśnienie krwi lub brak jest wystarczającej odpowiedzi na leczenie nadciśnienia tętniczego krwi w przypadku znaczącego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi należy przerwać stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.
- W czasie ciąży i podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić lub nasilić się następujące choroby (jednak nie stwierdzono jednoznacznego związku między ich występowaniem, a stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych): kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza z utratą słuchu.
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyniowo-ruchowym mogą wystąpić lub zaostrzyć się objawy obrzęku naczynioruchowego wskutek działania egzogennych estrogenów.
- W przypadku wystąpienia ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby należy przerwać stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. W przypadku powtórnego wystąpienia żółtaczk zastoicznej i (lub) związanego z nią świądu, które po raz pierwszy zaobserwowano podczas ciąży lub w okresie poprzedniego stosowania hormonów płciowych, należy przerwać stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych.

- Doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma danych wskazujących na konieczność zmiany leczenia u kobiet z cukrzycą stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Jednakże kobiety chorujące na cukrzycę muszą znajdować się pod szczególną kontrolą, zwłaszcza na początku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.
- W czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano zaostrzenie choroby Crohna, kliniczne ujawnienie zespołu Dubin-Johnsona i zespół Rotor.
- Czasami w okresie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których wystąpiła ona w okresie ciąży. Kobiety mające tego rodzaju predyspozycje powinny podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera także sacharozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją sacharozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Badanie lekarskie i badania kontrolne

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Cyprest po raz pierwszy lub po przerwie w jego stosowaniu należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski (włączając wywiad rodzinny), zmierzyć ciśnienie krwi i przeprowadzić badanie przedmiotowe w celu ustalenia przeciwwskazań do stosowania (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeń związanych ze stosowaniem preparatu (patrz punkt 4.4). Pacjentkę należy poinformować o konieczności uważnego zapoznania się z treścią Ulotki dla pacjenta i stosowania się do zaleceń w niej zawartych. Po trzech miesiącach stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy przeprowadzić badania kontrolne uwzględniając pomiar ciśnienia krwi oraz uzyskać informacje o możliwych wątpliwościach, działaniach niepożądanych i dolegliwościach. Częstość i rodzaj kolejnych badań kontrolnych należy ustalić indywidualnie dla każdej pacjentki, zgodnie z zasadami obowiązującymi w praktyce.

Pacjentki należy poinformować, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie chroni przed infekcją wirusem HIV(AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej

Skuteczność działania doustnych środków antykoncepcyjnych może zostać zmniejszona na skutek pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2 "Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek"), wystąpienia wymiotów lub biegunki (patrz punkt 4.2 "Postępowanie w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki (zaburzenia żołądkowo-jelitowe)") lub w czasie jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5 "Interakcje").

Jednocześnie z produktem leczniczym Cyprest nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu Cyprest w osoczu krwi, a tym samym zmniejszenia skuteczności jego działania (patrz punkt 4.5 "Interakcje").

Nieregularne krwawienie

Podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, zwłaszcza w kilku pierwszych cyklach może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie i krwawienie międzymiesiączkowe). Z tego powodu właściwa ocena związku nieregularnych krwawień ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych jest możliwa dopiero po pierwszych trzech cyklach.

Jeśli nieregularne krwawienie utrzymuje się lub występuje pierwszy raz po poprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć poza hormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie

badania diagnostyczne, aby wykluczyć choroby ginekologiczne lub ciążę. Może być konieczne łyżeczkowanie macicy.

Czasami krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany prawidłowo (patrz punkt 4.2), prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak tabletki nie były przyjmowane zgodnie z zaleceniami i krwawienie z odstawienia nie wystąpiło raz lub dwukrotnie, wówczas należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży przed dalszym stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje

Przyczyną krwawień międzymiesiączkowych i ciąży mogą być interakcje z lekami powodującymi zwiększenie klirensu hormonów płciowych. Działanie takie stwierdzono w stosunku do: pochodnych hydantoiny (np. fenytoina), barbituranów, prymidonu, karbamazepiny i ryfampicyny, leków stosowanych w HIV (np. rytonawir i newirapina) oraz prawdopodobnie okskarbazepiny, topiramatu i gryzeofulwiny. Dodatkowo, inne induktory enzymu CYP3A mogą także zwiększać klirens i zmniejszać skuteczność produktu Cyprest. Mechanizm występowania tych interakcji może być oparty na zdolności pobudzania aktywności enzymów wątrobowych przez te leki. Zwykle działanie indukujące enzymy nasila się po 2-3 tygodniach, ale może utrzymywać się jeszcze przez następne 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Nie należy stosować produktu Cyprest jednocześnie z ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na potencjalny wpływ na zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej. Obserwowano krwawienia międzymiesiączkowe oraz nieplanowane ciążę na skutek indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących lek. Efekt indukcji może utrzymywać się jeszcze przez dwa tygodnie po odstawieniu ziela dziurawca.

Ciąże obserwowano także w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i antybiotyków, takich jak ampicylina i tetracykliny. Mechanizm tego działania nie został wyjaśniony.

W przypadku stosowania leków należących do tych grup przez krótki okres czasu należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji (barierowe) w trakcie leczenia i 7 dni po jego zakończeniu, a w przypadku stosowania ryfampicyny nawet 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli okres stosowania dodatkowych metod antykoncepcji nie kończy się przed zużyciem bieżącego blistra, należy rozpocząć następny blister bez zwykle stosowanej 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

U pacjentek stosujących przez dłuższy czas leczenie produktami indukującymi enzymy wątrobowe eksperci zalecają zwiększenie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku, gdy stosowanie większej dawki jest niewskazane lub niewystarczające, lub wydaje się niepewne, np. pojawia się krwawienie międzymiesiączkowe, należy zalecić stosowanie innych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Doustne złożone środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków. Skutkiem tego działania stężenie tych leków w osoczu i tkankach może zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać się (np. lamotrygina).

Testy laboratoryjne

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych np. określających parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza, takich jak globuliny wiążącej glikokortykosteroidy, lipidów i frakcji lipoproteinowych, parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zwykle zmiany mieszczą się w granicach norm laboratoryjnych.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie należy stosować produktu leczniczego Cyprest w okresie ciąży i laktacji.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn
Produkt leczniczy Cyprest nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Produkt leczniczy Cyprest może zwiększać ryzyko wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (zakrzepica żylna lub zatorowość płucna) - patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Ciężkie działania niepożądane

Patrz w rozdziale 4.4.: "Ostrzeżenia", "Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe", "Nowotwory" i "Inne zaburzenia".

Inne działania niepożądane

Zaobserwowano niżej wymienione działania niepożądane podczas stosowania złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych, w tym produktu leczniczego Cyprest (należy zwrócić uwagę, że produkt Cyprest nie powinien być stosowany wyłącznie jako doustny środek antykoncepcyjny, patrz punkt 4.1):

Układy i narządy	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbęd często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000
Badania	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena	
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ból brzucha	wymioty biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka wysypka	rumień guzowaty
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęki (zatrzymywanie płynów w organizmie)	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi tkliwość piersi	powiększenie piersi	wydzielina z pochwy wydzielina z brodawek sutkowych
Zaburzenia psychiczne	nastroje depresyjne zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido

4.9. Przedawkowanie

Brak doniesień na temat ciężkich objawów niepożądanych po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z odstawienia u młodych kobiet.

Nie ma specyficznego antidotum, stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antyandrogeny i estrogeny

Kod ATC: G 03 HB 01

Całkowity wskaźnik Pearl'a (błąd metody + błąd pacjenta): 0,12 (95% przedział ufności: 0,44)
Cyproteronu octan blokuje receptory androgenów i w ten sposób hamuje wpływ androgenów na narządy androgenozależne.

Poza działaniem przeciwandrogenowym cyproteronu octan wykazuje również silne działanie progestagenne i przeciwagonadotropowe.

Cyproteronu octan umożliwia zmniejszenie lub usunięcie objawów wirylizacji u kobiet, której przyczyną jest zwiększone stężenie androgenów lub zwiększona obwodowa wrażliwość na androgeny.

W czasie stosowania produktu leczniczego Cyprest zahamowane zostaje wydzielanie gruczołów łojowych, odpowiedzialnych za powstawanie trądziku i łojotoku. Wynikiem tego działania, zwykle po 3 do 4 miesiącach stosowania, jest ustąpienie wysypki trądzikowej i zapobieganie pojawianiu się nowych wykwitów. Wcześniej zwykle ustępuje łojotok. Zmniejsza się także wypadanie włosów towarzyszące łojotokowi. Skuteczność leczenia hirsutyizmu występuje zwykle po kilku miesiącach stosowania preparatu.

Skojarzenie cyproteronu octanu i etynyloestradiolu powoduje, że produkt leczniczy Cyprest działa jak doustny środek antykoncepcyjny, a także zapewnia dobrą kontrolę cyklu pod warunkiem przestrzegania sposobu stosowania. Działanie antykoncepcyjne jest wynikiem współdziałania mechanizmu centralnego i obwodowego, z których najważniejszymi są hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Dodatkowo do zapobiegania ciąży przyczyniają się występujące zmiany morfologiczne i enzymatyczne w endometrium.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Cyproteronu octan:

Po podaniu doustnym cyproteronu octan wchłania się całkowicie w szerokim zakresie dawki. Po podaniu produktu Cyprest maksymalne stężenie cyproteronu octanu w surowicy krwi występuje po 1,6 godziny i wynosi 15 ng/ml. Następnie stężenie cyproteronu octanu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 0,8 godziny i 2,3 godziny. Całkowity klirens cyproteronu octanu z osocza wynosi 3,6 ml/min/kg. Cyproteronu octan jest metabolizowany na drodze hydroksylacji i sprzęgania.

Głównym metabolitem w osoczu jest 15 β -hydroksypochodna.

Część dawki wydalana jest w postaci niezmienionej z żółcią. Większość dawki wydalana jest w postaci metabolitów z moczem i z żółcią w stosunku 3:7 z okresem półtrwania 1,9 dnia. Metabolity z osocza są eliminowane z podobną szybkością (okres półtrwania 1,7 dnia).

Cyproteronu octan jest wiązany prawie wyłącznie z albuminami osocza. Około 3,5% do 4 % całkowitego stężenia leku występuje w postaci niezwiązanej. Ponieważ białka wiążące są niespecyficzne, zmiany stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. SHBG) nie wpływają na farmakokinetykę cyproteronu octanu.

Biorąc pod uwagę długi okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza i dobowe dawki, cyproteronu octan kumuluje się w ciągu jednego cyklu leczenia. Średnie maksymalne stężenie w osoczu wzrasta z 15 ng/ml (1 dzień) do 21 ng/ml i 24 ng/ml na końcu odpowiednio pierwszego i trzeciego cyklu leczenia. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu powiększa się 2,2-krotnie (koniec pierwszego cyklu) i 2,4-krotnie (koniec trzeciego cyklu). Stan stacjonarny osiąga po około 10 dniach. W czasie długotrwałego leczenia cyproteronu octan kumuluje się w kolejnych cyklach leczenia przy udziale czynnika 2.

Biodostępność cyproteronu octanu jest prawie całkowita (88% dawki). Względna dostępność biologiczna cyproteronu octanu z produktu leczniczego Cyprest wynosiła 109% w porównaniu z mikrokryształiczną wodną zawiesiną.

Etynyloestradiol:

Etynyloestradiol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie. Po podaniu produktu leczniczego Cyprest maksymalne stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi występuje po 1,7 godziny i wynosi około 80 pg/ml. Następnie stężenie etynyloestradiolu w osoczu krwi zmniejsza się w dwóch fazach, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio od 1 do 2 godzin i około 20 godzin. Ze względów analitycznych parametry te mogą być wyliczone tylko dla większych dawek.

Objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 5 l/kg, zaś klirens z surowicy około 5 ml/min/kg.

Etynyloestradiol w dużym stopniu, lecz niespecyficznie wiąże się z albuminami osocza, 2% pozostaje w postaci niezwiązanej. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz podczas efektu pierwszego przejścia, co skutkuje całkowitym zmniejszeniem i zmiennością dostępności biologicznej po podaniu doustnym. Lek w postaci niezmienionej nie jest wydalany. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i z żółcią w stosunku 4:6 z okresem półtrwania około 1 doby.

Zgodnie z okresem półtrwania w końcowej fazie rozmieszczenia w osoczu i dawką dobową, stężenia w stanie stacjonarnym są osiągane po 3 do 4 dobach i są one o 30-40% większe w porównaniu do dawki pojedynczej. Względna dostępność biologiczna (w stosunku do mikrokryształicznej zawiesiny wodnej) etynyloestradiolu z produktu leczniczego Cyprest wynosi 85%.

Etynyloestradiol pobudza wątrobową syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. SHBG) i globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. CBG) podczas stałego stosowania. Stopień indukcji SHBG zależny jest od struktury chemicznej i dawki podawanego równocześnie progestagenu. W trakcie leczenia produktem leczniczym Cyprest stężenie SHBG we krwi wzrasta z około 100 nmol/ml do 300 nmol/ml, a stężenie CBG zwiększa się od około 50 µg/ml do 95 µg/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etynyloestradiol:

Profil toksyczności etynyloestradiolu jest dobrze poznany. Brak danych nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania poza omówionymi już w innych częściach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Cyproteronu octan:

Pierwsze znane testy genotoksyczności przeprowadzone z cyproteronu octanem zwykle dawały negatywne wyniki. Jednakże kolejne testy wykazały, że w wyizolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również świeżo izolowanych hepatocytach ludzkich cyproteronu octan powodował powstanie połączeń typu pomostowego w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA). Tego typu połączenia wykryto w przypadku ekspozycji na zalecane dawki cyproteronu octanu. W warunkach *in vivo* po zastosowaniu cyproteronu octanu u szczurów zaobserwowano zwiększenie liczby występowania ogniskowych, być może przednowotworowych, uszkodzeń wątroby u samic szczurów, u których stwierdzono zmiany enzymów komórkowych. W chwili obecnej kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało potwierdzone. Jak do tej pory nie potwierdzono zwiększenia liczby przypadków nowotworów wątroby u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K25
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki:

Sacharoza

Wapnia węglan

Makrogol 6000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Powidon K90

Glicerol 85%

Wosk montanowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie.

Blistry z PVC/Aluminium.

Zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawiera 1 blister po 21 tabletek drażowanych lub 3 blistry po 21 tabletek drażowanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice

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

12302

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

10.07.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO