

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cypretyl 2 mg/35 mikrog tabletti, päällystetty

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi päällystetty tabletti sisältää vaikuttavina aineina syproteroniasetaattia 2 mg ja etinyyliestradiolia 0,035 mg (35 mikrogrammaa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti 41 mg ja sakkaroosi 10 mg. Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera, päällystetty tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean, androgeeniherkkyyteen liittyvän aknen (johon saattaa liittyä seborrea) ja/tai hirsutismin hoito hedelmällisessä iässä olevilla naisilla.

Cypretyl-tabletteja tulee käyttää aknen hoitoon vain siinä tapauksessa, että paikallinen hoito tai systeemiset antibiootit eivät tuota riittävää hoitotulosta.

Koska Cypretyl-tabletit toimivat myös hormonaalisena ehkäisyvalmisteena, sitä ei pidä käyttää yhdessä muiden hormonaalisten ehkäisy menetelmien kanssa (ks. kohta 4.3).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cypretyl-tabletit estävät hedelmöityksen estämällä ovulaation, minkä vuoksi potilaat, jotka käyttävät Cypretyl-tabletteja, eivät tarvitse muuta hormonaalista ehkäisyä. Hormonaalisen lisäehkäisyn käyttäminen altistaisi potilaan liiallisille hormoniannoksille. Lisäehkäisyä ei tarvita tehokkaan ehkäisytehon aikaansaamiseksi.

Samasta syystä naisten, jotka haluavat tulla raskaaksi, ei tule käyttää Cypretyl-tabletteja.

Terapeuttisen vaikutuksen ja tarvittavan ehkäisytehon aikaansaamiseksi Cypretyl-tabletit tulee ottaa säännöllisesti. Cypretyl-tabletteja käytetään samaan tapaan kuin useimpia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, minkä vuoksi niiden annostelussa noudatetaan samoja ohjeita. Cypretyl-tablettien epäsäännöllinen käyttö voi aiheuttaa potilaalle välivuotoja ja se voi heikentää valmisteen terapeuttista vaikutusta ja ehkäisyn luotettavuutta.

##### 4.2.1. Miten Cypretyl-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kera. Tabletteja otetaan yksi päivässä 21 perättäisen päivän ajan. Ennen uuden pakkauksen aloittamista pidetään tablettien ottamisessa 7 päivän tauko, jonka aikana tavallisesti tulee tyhjennysvuoto. Vuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua viimeisen tabletin ottamisesta eikä välttämättä pääty ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

#### 4.2.2. Miten Cypretyl-tablettien käyttö aloitetaan

- *Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä (kuluneen kuukauden aikana)*

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

Tablettien käyttö voidaan aloittaa myös 2.–5. vuotopäivänä, mutta tällöin suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen päivän ajan.

- *Vaihto Cypretyl-tabletteihin toisesta yhdistelmäehkäisytablettivalmisteesta*

Cypretyl-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisy-tablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai plasebotablettijakson jälkeen.

- *Vaihto Cypretyl-tabletteihin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, injektio, implantti) tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä*

Minipillereistä voidaan siirtyä käyttämään Cypretyl-tabletteja koska tahansa, (implantista sekä kohdunsisäisestä ehkäisimestä sen poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä), mutta kaikissa näissä tapauksissa käyttäjää tulee kehottaa käyttämään lisäksi jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*  
Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö aloitetaan 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

#### 4.2.3. Tabletin unohtaminen

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, valmisteen ehkäisyteho voi olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

#### **Viikko 1**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä säännöllistä tablettitaukoa unohtuneet tabletit ovat.

## **Viikko 2**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan tai jos käyttäjä on unohtanut useampia tabletteja, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

## **Viikko 3**

Valmisteen ehkäisyteho on uhattuna, koska 7 päivän tablettitauko on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää sovittamalla annostusta. Alla olevien ohjeiden mukaan toimimalla lisäehkäisyä ei tarvita edellyttäen, että tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu ohjeiden mukaan, toimitaan ensimmäisen ohjeen mukaan ja käytetään lisäksi lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan tavanomaiseen aikaan. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti, kun käytössä olevan läpipainopakkauksen tabletit loppuvat, niin että tablettien ottamisen väliin ei jää taukoa. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.

2. Tablettien ottaminen käytössä olleesta pakkauksesta voidaan myös lopettaa. Tällöin tulee pitää 7 päivän tablettitauko, mukaan lukien ne päivät, jolloin tabletit on unohdettu ottaa, ja sen jälkeen aloitetaan tablettien ottaminen uudesta läpipainopakkauksesta.

Jos monta tablettia on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule ensimmäisen normaalin tablettitauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

### 4.2.4. Ohjeet ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöiden varalle

Vaikeiden ruoansulatuskanavaoireiden yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin naisen tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisesta, naisen tulee soveltaa tablettien unohtamista koskevia ohjeita (kohta 4.2.3). Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikaatuloaan, hänen on otettava ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

### 4.2.5. Kuukautisten alkamispäivän muuttaminen tai kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi läpipainopakkaus heti edellisen loputtua ilman taukoa. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, kuitenkin enintään toisen läpipainopakkauksen loppumiseen saakka. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Cyprotyl-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen 7 päivän tablettitauon jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa tablettitaukoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

### 4.2.6. Käytön kesto

Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisytabletteja ei tule käyttää alla lueteltujen tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- Samanaikainen käyttö muun hormonaalisen ehkäisy menetelmän kanssa (ks. kohta 4.1)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboosi (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu valtimotromboosi (esim. sydäninfarkti) tai tromboosin ennako-oire (esim. angina pectoris ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö)
- Tämänhetkinen tai aiemmin sairastettu aivoverisuonitapahtuma
- Laskimo- tai valtimotromboosin huomattava riskitekijä tai useat riskitekijät (ks. kohta 4.4), kuten:
  - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
  - vaikea hypertensio
  - vaikea dyslipoproteinemia
- Perinnöllinen tai hankittu laskimo- tai valtimotromboosialttius, kuten aktivoituneen proteiini C:n (APC) resistenssi, antitrombiini III:n puutos, proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön vasta-aiheita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Pankreatiitti, myös anamnestinen, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia.
- Vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Meningiooma tai aiemmin sairastettu meningiooma.
- Sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat, tai niiden epäily.
- Tuntemattomasta syystä johtuva verenvuoto emättimestä.
- Todettu tai epäilty raskaus.
- Imetys.
- Cypretyl on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri - yhdistelmää ja dasabuviriä sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Cypretyl-tabletteja ei saa määrätä miehille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Cypretyl-tabletit koostuvat syproteroniasetaattista (progestogeeni) ja etinyyliestradiolista (estrogeeni) ja tabletti otetaan 21 päivänä kuukaudessa. Se on koostumukseltaan samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytabletit.

#### *Käytön kesto*

Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve (ks. kohta 4.2).

Cypretylin kaltaisten estrogeeni/progestiini-yhdistelmävalmisteiden kliininen ja epidemiologinen kokemus perustuu pääosin yhdistelmäehkäisytableteilla saatuihin kokemuksiin. Tämän vuoksi seuraavat yhdistelmäehkäisytabletteja koskevat varoitukset koskevat myös Cypretyl-tabletteja.

#### 4.4.1 Varoitukset

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä on Cypretyl-tablettien käytöstä aiheutuvaa hyötyä punnittava siitä mahdollisesti koituvia haittoja vasten erikseen kussakin tapauksessa, ja käyttäjän kanssa on keskusteltava asiasta ennen kuin hän päättää Cypretyl-tablettien käytön aloittamisesta. Jos jokin näistä sairauksista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmaantuu ensimmäisen kerran, käyttäjän on otettava yhteys lääkäriin. Lääkäriin tulee tällöin päättää, onko Cypretyl-tablettien käyttö keskeytettävä.

##### • Verenkiertohäiriöt

- Cypretyl-tablettien käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboemolian lisääntynyt riski on suurin Cypretyl-tablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, tai vaihdon yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.
- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemolian ilmaantuvuus on 1,5 - 2 kertaa suurempi Cypretyl-tablettien käyttäjillä verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin ja se saattaa olla samankaltainen kuin desogestreelia/gestodeenia/drospirenonia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä.
- Cypretyl-tablettien käyttäjäryhmä sisältää todennäköisesti potilaita, joilla saattaa olla luonnostaan kohonnut kardiovaskulaarinen riski, kuten esimerkiksi munasarjojen monimunarakkulataudin (PCOS) yhteydessä.
- Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat myös siihen, että hormonaalisten ehkäisy menetelmien käyttö ja valtimotromboemolian (sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö) suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa.
- Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- ja valtimotrombooseja on raportoitu erittäin harvoin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Laskimo- tai valtimotromboosin tai aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla: jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus; äkillinen voimakas rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei; äkillinen hengästyminen; äkillisesti alkanut yskä; poikkeuksellinen, voimakas, pitkittynyt päänsärky; äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetyk; kaksoiskuvat; puheen puuroutuminen tai afasia; kiertoahuimaus; pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen kohtaus; vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus; motoriset häiriöt; akuutti vatsa.
- Laskimon tromboembolisten tapahtumien riskiä suurentavat seuraavat tekijät:
  - ikä (riski suurenee iän myötä)
  - tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaita naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Cypretyl-tabletteja.)
  - positiivinen sukuanamneesi (esim. laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkäriin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisy menetelmän käytöstä päätetään.
  - pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa valmisteen käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektiivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon

kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin parantunut. Antitromboottista lääkitystä tulee harkita, jos Cypretyl-tablettien käyttöä ei ole keskeytetty etukäteen.

- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Valtimon tromboembolisten tapahtumien ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät seuraavat tekijät:
  - ikä (riski suurenee iän myötä)
  - tupakointi (runsaan tupakoinnin ja iän myötä riski kasvaa entisestään, etenkin yli 35-vuotiailla naisilla. Yli 35-vuotiaita naisia tulisi vakavasti kehottaa lopettamaan tupakointi, jos he haluavat käyttää Cypretyl-tabletteja.)
  - dyslipoproteinemiat
  - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>)
  - korkea verenpaine
  - migreeni
  - sydämen läppävikat
  - eteisvärinä
  - positiivinen sukuanamneesi (esim. valtimotromboosi sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisy menetelmän käytöstä päätetään.
- Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
- Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).
- Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennako-oire) Cypretyl-tablettien käytön aikana, Cypretyl-tablettien käyttö voi olla syytä lopettaa heti.

Cypretyl-tabletteja käyttäviä naisia tulee selkeästi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin, jos he havaitsevat tromboosiin viittaavia oireita. Cypretyl-tablettien käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Asianmukainen ehkäisy menetelmä tulee ottaa käyttöön antikoagulanttihoidon (kumariini) teratogeenisyyden vuoksi.

Suonikohjujen tai spontaanin pinnallisen tromboflebitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Riski/hyöty-suhdetta harkittaessa on otettava huomioon että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin matalaestrogeenisten yhdistelmäehkäisytablettien (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttöön liittyvä riski.

### *Kasvaimet*

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu

rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskeen koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliteetista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Joskus harvoin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

### *Meningiooma*

Meningioomien (yksittäisten ja multippelien) esiintymiä on raportoitu syproteroniasetaatin käytön yhteydessä, varsinkin suurilla annoksilla (25 mg ja suuremmat) ja pitempiaikaisessa käytössä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla diagnosoidaan meningiooma, hoito kaikilla syproteroniasetaattia sisältävillä valmisteilla on varoimenpiteenä lopetettava, mukaan lukien Cypretyl-hoito.

### *ALAT-arvojen kohoaminen*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hepatiitti C:tä (HCV) sairastavia potilaita hoidettiin ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää sisältävillä lääkkeillä ja dasabuviirilla (ribaviriinin kanssa tai ilman), transaminaasi (ALAT) -arvo suureni yli viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan (ULN) merkitsevästi useammin niillä naisilla, jotka käyttivät myös etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### *Masennus ja itsetuhoisuus*

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

### *Muut tilat*

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, voi olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu esiintyneen monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, lääkärin tulisi keskeyttää valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (LED), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (alle 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti.

Crohnin tauti ja colitis ulcerosa on yhdistetty yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön.

Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Jos hirsutismia sairastavalle naiselle ilmaantuu uusia oireita tai ne lisääntyvät merkittävästi, niiden syy (androgeeniä tuottava kasvain, lisämunuaisperäinen entsyymivajaus) tulee selvittää erotusdiagnostisesti.

#### 4.4.2. Lääkärintutkimus

Ennen Cypretyl-tablettien käytön aloittamista ensi kertaa tai uudelleen on käyttäjälle tehtävä vasta-aiheet (kohta 4.3) ja varoitukset (kohta 4.4.1) huomioon otettava täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) sekä lääkärintarkastus, jotka toistetaan säännöllisesti. Myös säännöllinen terveydentilan arviointi on tärkeää, koska vasta-aiheet (esim. ohimenevä iskeeminen kohtaus) tai riskitekijät (esim. sukuanamneesi laskimo- tai valtimotromboosin suhteen) voivat ilmetä ensimmäistä kertaa valmisteen käytön aikana. Tarkastusten tiheys ja luonne sovitetaan yksilöllisesti vallitsevan käytännön mukaisesti, mutta yleensä tutkitaan erityisesti verenpaine, rinnat, vatsa ja sisäsynnyttimet sekä tehdään kohdunkaulan irtosolututkimus.

Käyttäjälle on kerrottava, että Cypretylin kaltaiset valmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta seksitaudeilta.

#### 4.4.3. Tehon heikkeneminen

Mm. tablettien unohtaminen (kohta 4.2.3), ruoansulatuskanavaoireet (kohta 4.2.4) ja samanaikainen lääkitys (kohta 4.5.1) voivat heikentää valmisteen tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti Cypretyl-tablettien kanssa, koska niiden käyttö voi alentaa etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa ja heikentää siten valmisteen tehoa (ks. kohta 4.5.1 Yhteisvaikutukset).

#### 4.4.4. Sykliekontrollin heikentyminen

Kaikki estrogeeni/progestiini-valmisteet voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävä sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus tablettitauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos valmistetta on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos valmistetta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi



tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteen käytön jatkamista.

#### Apuaineet

##### *Laktoosi ja sakkaroosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per päällystetty tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### • Yhteisvaikutukset

Lääkeaineinteraktiot voivat heikentää estrogeeni/progestiini-valmisteiden kuten Cypretyl-tablettien tehoa ja/tai aiheuttaa läpäsivuotoja. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivat lääkkeet kuten fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti ja ritonaviiri voivat heikentää Cypretyl-valmisteen ehkäisytehoa.

Sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan johtavia yhteisvaikutuksia voi esiintyä griseofulviinin ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Myös HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiini) sekä niiden yhdistelmien on ilmoitettu mahdollisesti vaikuttavan maksan kautta tapahtuvaan metaboliaan.

Käytettäessä mitä tahansa yllämainittua lääkeainetta, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Maksientsyymejä indusoivien lääkeaineiden käytön yhteydessä estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivää sen loppumisen jälkeen.

Jos lääkehoito kestää kauemmin kuin Cypretyl-tablettien läpipainopakkaus, tulee seuraava tablettiliuska aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Estrogeeni/progestiini-valmisteet kuten Cypretyl-tabletit saattavat estää muiden lääkeaineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat muuttua (esim. siklosporiini).

Huom: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti Cypretyl-tablettien kanssa, koska seurauksena voi olla Cypretyl-tablettien ehkäisytehon heikkeneminen. Läpäsivuotoja ja tahattomia raskauksia on raportoitu. Vaikutus perustuu mäkikuisman maksientsyymejä indusoiiviin ominaisuuksiin. Entsyymi-induktio voi kestää 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -yhdistelmän ja dasabuviirin (ribaviriinin kanssa tai ilman) samanaikainen käyttö saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Siksi Cypretyl-tabletteja käyttävien naisten on siirryttävä käyttämään jotakin toista, vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää (esim. pelkkää keltarauhashormonia sisältävää ehkäisyvalmistetta tai hormonitonta menetelmää) ennen edellä mainittujen yhdistelmähoitojen aloittamista. Cypretyl voidaan aloittaa uudestaan 2 viikon kuluttua edellä mainittujen yhdistelmähoitojen päättymisen jälkeen.

#### • Laboratoriokokeet

Cypretyl-tablettien kaltaisten valmisteiden käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitealueella.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Valmistetta ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana. Jos nainen tulee Cypretyl-tablettien käytön aikana raskaaksi, valmisteiden käyttö tulee lopettaa heti.

Syproteroniasetaattiannoksesta noin 0,2 % erittyy äidinmaitoon, mikä vastaa noin 1 mikrog/kg annosta.

Etinyylestradioliannoksesta noin 0,02 % voi siirtyä vastasyntyneeseen maidon välityksellä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Tromboemolian riski on suurentunut kaikilla Cypretyl-tabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4).

Vakavimmat yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset on listattu kohdassa 4.4.1.

Muut Cypretyl-tablettien käyttäjillä raportoidut haittavaikutukset, joiden yhteyttä ei ole sen paremmin vahvistettu kuin kumottukaan ovat:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ),  
yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),  
harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),  
hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ),  
tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	nesteretentio, painonmuutokset			

Psyykkiset häiriöt	masentuneisuus, mielialanmuutokset, libidon muutokset			
Hermosto	päänsärky	migreeni		
Silmä			piilolinssien huono sieto	
Verisuonisto			tromboembolia	kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, alavatsan kipu	oksentelu, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudokset	ihottuma, nokkosihottuma		erythema multiforme, kyhmyruusu	
Sukupuolielimet ja rinnat	rinnat: aristus tai kipu, eritevuoto, liikakasvu		vaginaerite	

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita

Cypretyl-tabletteja käyttävillä naisilla on raportoitu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joista enemmän kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

- laskimotromboemoliset tapahtumat
- valtimotromboemoliset tapahtumat.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogenit ja estrogeenit, ATC-koodi: G03HB**

Cypretyl-tablettien sisältämä syproteroniasetaatti estää myös naisten elimistön tuottamien androgeenien vaikutusta. Tämän vuoksi sitä voidaan käyttää hoidettaessa sairauksia, joiden syynä on joko androgeenien lisääntynyt tuotanto tai erityinen herkkyys näille hormoneille.

Cypretyl-tablettien käytön aikana talirauhasten lisääntynyt toiminta, mikä on tärkeä aknen ja seborrean syntyminen osatekijä, vähenee. Talirauhasten toiminnan vähenemisen seurauksena akne paranee yleensä 3–4 kuukauden hoidon jälkeen. Hiusten ja ihon liiallinen rasvoittuminen häviää yleensä jo aiemmin. Myös seborreaan usein liittyvä hiustenlähtö vähenee.

Cypretyl-hoito on indikoitu hedelmällisessä iässä olevien naisten lievän, erityisesti kasvoissa esiintyvän hirsutismin hoitoon; hoidon vaikutus on kuitenkin nähtävissä vasta useiden kuukausien käytön jälkeen.

Edellä mainitun antiandrogenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on selvä progestiinivaikutus. Progestiini-vaikutuksen vuoksi syproteroniasetaatti yksinään annettuna aiheuttaisi kuukautiskierron häiriöitä, mitkä voidaan välttää yhdistämällä siihen Cypretyl-tableteissa etinyyliestradioli. Tämä edellyttää sitä, että valmistetta otetaan säännöllisesti annostusohjeiden mukaisissa jaksoissa.

Cypretyl-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja kohdunkaulan liman koostumuksen muuttuminen.

Ehkäisyvaikutuksen lisäksi estrogeeni/progestiini-valmisteilla on haittavaikutusten ohella (ks. Varoitukset, Haittavaikutukset) myös myönteisiä vaikutuksia, jotka on syytä huomioida, kun ehkäisy menetelmää valitaan. Kierto on säännöllisempi, kuukautiset vähemmän kivuliaat ja vuoto vähäisempää. Viimeksi mainittu tekijä saattaa vähentää raudanpuutosanemian esiintymistä.

#### *Meningiooma*

Ranskassa tehdystä epidemiologisesta kohorttitutkimuksesta saatujen tulosten perustella on osoitettu kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys syproteroniasetaatin ja meningiooman välillä. Tämä tutkimus perustui Ranskan sairausvakuutusviranomaisilta (CNAM) saatuihin tietoihin, ja siihen osallistui 253 777 naista, jotka käyttivät 50–100 mg:n syproteronitabletteja. Leikkauksella tai sädehoidolla hoidetun meningiooman insidenssiä verrattiin niiden naisten, jotka altistuivat suuriannoksiselle syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $\geq 3$  g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos  $< 3$  g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos	Ilmaantuvuus (potilasvuosina)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Lievä altistus (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Altistus $\geq 3$ g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 - 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 - 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
yli 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Korjattu iän (aikariippuvaisena muuttujana) ja estrogeenin käytön (tutkimukseenottovaiheessa) perusteella

Esimerkiksi 12 g:n kumulatiivinen annos voi vastata vuoden kestävästä hoitosta annoksella 50 mg/vrk 20 päivän ajan joka kuukausi.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Syproteroniasetaatti

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu syproteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Cypretyl-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan 15 ng/ml huippupitoisuus seerumissa noin 1,6 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on 88 %.

#### *Jakautuminen*

Syproteroniasetaatti sitoutuu lähes kokonaan seerumin albumiiniin. Vain 3,5–4 % kokonaislääkeainepitoisuudesta esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Syproteroniasetaatin näennäinen jakautumistilavuus on  $986 \pm 437$  l.

#### *Biotransformaatio*

Syproteroniasetaatti metaboloituu lähes täydellisesti. Päämetaboliitti plasmassa on 15 $\beta$ -OH-CPA, jonka muodostumiseen ottaa osaa sytokromi P450 entsyymi CYP3A4. Syproteroniasetaatille määritetty puhdistuma seerumista on noin 3,6 ml/min/kg.

#### *Eliminaatio*

Syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat noin 0,8 tuntia ja noin 2,3–3,3 vuorokautta. Osa annoksesta erittyy muuttumattomana sappeen. Suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja sappeen suhteessa 3:7 ja puoliintumisaika on noin 1,8 vrk.

#### *Vakaa tila*

SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla, jolloin syproteroniasetaatin pitoisuus seerumissa nousee noin 2,5-kertaiseksi.

### **Etinyyliestradioli**

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Cypretyl-tabletin ottamisen jälkeen saavutetaan noin 71 pg/ml huippupitoisuus seerumissa 1,6 tunnissa. Imeytymisen ja maksan ensikierron aikana etinyyliestradioli metaboloituu voimakkaasti, minkä johdosta suun kautta otetun lääkkeen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 45 % (yksilöllinen vaihtelu noin 20–65 %).

#### *Jakautuminen*

Etinyyliestradioli sitoutuu voimakkaasti (noin 98 %), mutta epäspesifisesti albumiiniin, ja indusoi SHBG-pitoisuuden nousua seerumissa. Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 2,8–8,6 l/kg.

#### *Biotransformaatio*

Etinyyliestradioli konjugoituu presysteemisesti sekä ohutsuolen limakalvolla että maksassa. Etinyyliestradioli metaboloituu etupäässä aromaattisen hydroksylaation kautta muodostaen useita hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät seerumissa joko vapaina tai glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatteina. Metabolinen puhdistuma seerumista on 2,3–7 ml/min/kg.

#### *Eliminaatio*

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 1 tunti ja 10–20 tuntia. Muuttumatonta lääkeainetta ei erity. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen (ulosteeseen) suhteessa 4:6 ja puoliintumisaika on noin 1 vrk.

#### *Vakaa tila*

Vakaa tila saavutetaan hoitosyklin toisella puoliskolla, jolloin etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa on 60 % korkeampi kuin kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Systeeminen toksisuus*

Toistuvan annostelun systeemistä siedettävyyttä on tutkittu eläinkokein. Tutkimusten perusteella ei ole esteitä valmisteen käytölle hyväksytyissä indikaatioissa suositellulla annoksella.

Eläintutkimuksia etinyyliestradiolin ja syproteroniasetaatin mahdollisesta herkistävästä vaikutuksesta ei ole tehty.

#### *Sikiötoksisuus/teratogeenisuus*

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella valmisteen sisältämien lääkeaineiden yhdistelmä ei ole teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehittymistä. Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormoniherkän sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana (45. raskauspäivän jälkeen) voi johtaa poikasikiöiden feminisoitumiseen. Vastasyntyneiltä poikalapsilta, jotka ovat altistuneet kohdussa syproteroniasetaatille, ei ole havaittu merkkejä feminisaatiosta. Valmisteen käyttö on kuitenkin kontraindikoitu raskauden aikana.

#### *Genotoksisuus ja karsinogeenisuus*

Yleisesti hyväksytyillä menetelmillä tehtyjen tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei ole genotoksinen aine. Lisätutkimuksien perusteella se saattaa kuitenkin aiheuttaa rotan ja apinan maksasoluissa ja myös juuri eristetyissä ihmisen maksasoluissa adduktiota DNA:han. Koiran maksasoluissa adduktiota DNA:han ei ole havaittu.

Tämä ilmiö on todettu, kun solut on altistettu syproteroniasetaatille pitoisuuksina, jotka ovat mahdollisia käytettäessä syproteroniasetaatin suositeltua annostusta. Syproteroniasetaattihoidon on todettu *in vivo* aiheuttavan naarasrotalla paikallisten, mahdollisesti preneoplastisten maksavaurioiden, joihin liittyi soluentyymien muutoksia, lisääntymistä, sekä mutaatiofrekvenssin lisääntymistä transgeenisillä rotilla, joilla mutaatiokohteenä oli bakteerigeeni.

Kliinisten kokemusten ja epidemiologisten tutkimusten perusteella syproteroniasetaatti ei näytä lisäävän maksakasvainten esiintyvyyttä ihmisellä. Myöskään jyräjöillä tehdyissä tuumorigeenisuustutkimuksissa syproteroniasetaatilla ei todettu tuumorigeenisia vaikutuksia. Periaatteessa on kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit voivat stimuloida hormoneista riippuvaisten kudosten ja tuumorien kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:* Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K-30, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

*Päällyste:* Hypromelloosi (E464), makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), kinoliinikeltainen (E 104), shellakka, karnaubavaha, valkovaha ja sakkaroosi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiinilämpainopakkaus. Pakkauskoot 1 x 21 ja 3 x 21 päällystettyä tablettia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24542

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.8.2009.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.1.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.6.2020