

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. kohta 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 läpipainopakkauseseen 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 yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari)*

Cypretyl-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen viimeisen vaikuttavaa ainetta sisältävän tabletin ottoa seuraavana päivänä, mutta viimeistään aiemman yhdistelmäehkäisytablettivalmisteen tavanomaisen tablettitauon tai plasebotablettijakson jälkeen. Jos käytössä on ollut ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari, Cypretyl-tablettien käyttö tulisi aloittaa mieluiten syklipakkauksen viimeisimmän renkaan tai laastarin poistamispäivänä, mutta kuitenkin viimeistään sinä päivänä, jolloin uusi ehkäisyrengas tai ehkäisylaastari pitäisi asettaa paikalleen.

- *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*
Imetyks, 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 unohtettu 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 ja/tai ripulia 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 käyttöaikatauluaan, 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. Cypretyl-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

Hoidon pituus riippuu androgenisaation oireiden vaikeusasteesta ja niiden vasteesta hoitoon. Yleensä hoidon tulisi jatkua useiden kuukausien ajan. Oireiden lieventyminen kestää vähintään kolme kuukautta. Normaalisti akne ja seborrea reagoivat hoitoon nopeammin kuin hirsutismi tai hiustenlähtö. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida hoidon jatkamisen tarve.

Cypretyl-hoitoa suositellaan jatkettavaksi vielä 3–4 kuukautiskierron ajan oireiden hävittyä. Jos oireita ilmaantuu uudelleen muutaman viikon tai kuukauden kuluttua valmisteen käytön lopettamisen jälkeen, hoito voidaan aloittaa uudelleen. Jos Cypretyl-hoito aloitetaan uudelleen yli kuukauden tauon jälkeen, on otettava huomioon lisääntynyt laskimotromboemolian riski (ks. kohta 4.4).

4.2.7. Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Cypretyl on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Cypretyl ei ole tarkoitettu käyttöön vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Cypretyl-tabletteja ei saa käyttää naisille, joilla on vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksantoimintaa kuvaavat arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi. Ks. myös kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Cypretyl-tablettien käyttöä erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä niitä siten suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

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)
- vahvistettu idiopaattinen laskimotromboembolia anamneesissa tai sukuanamneesissa (ts. laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena)
- 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 (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti).
- Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita.
- Myös huomattavat tai useat laskimo- tai valtimotromboosien riskitekijät voivat olla ehkäisytablettien käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.4).
- 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/ritonaviri - yhdistelmää ja dasabuviriä, glekapreviiri/pibrentasviiri- tai sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri-yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 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 syproteroniasetaatista (progestogeeni) ja etinyyliestradiolista (estrogeeni) ja tabletti otetaan 21 päivänä kuukaudessa. Se on koostumukseltaan samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytabletit.

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

Käytön kesto

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

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. Lääkärin tulee tällöin päättää, onko Cypretyl-tablettien käyttö keskeytettävä.

Verenkiertohäiriöt

- Cypretyl-tablettien käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Laskimotromboemboolian lisääntynyt riski on suurin Cypretyl-tablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, tai vaihdon yhteydessä vähintään kuukauden tablettitauon jälkeen. Laskimotromboembooliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %.
- Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboolian 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 valtimotromboemboolian (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 käsivarteeseen vai ei; äkillinen hengästyminen; äkillisesti alkanut yskä; poikkeuksellinen, voimakas, pitkittynyt päänsärky; äkillinen osittainen tai täydellinen näönmenetys; kaksoiskuvat; puheen puuroutuminen tai afasia; kiertoahuimaus; pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen kohtausta; 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 erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
 - pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa valmisteen käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektivistä 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/m²).
- Valtimon tromboemboliset tapahtumat voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia. Naisilla, joilla on useita riskitekijöitä tai yksittäisen riskitekijän vaikeusaste on suurentunut, on otettava huomioon mahdollinen tromboosiriskin synergistinen kasvu. Tämä kohonnut riski voi olla suurempi kuin yksittäisten tekijöiden kumulatiivinen riski. Cypretyl-tabletteja ei pidä määrätä, jos riski-hyöty-arvio on negatiivinen (ks. kohta 4.3)
- 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.)
 - dyslipoproteinemia
 - lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
 - korkea verenpaine
 - migreeni
 - sydämen läppävika
 - eteisvärinä
 - positiivinen sukuanamneesi (esim. valtimotromboosi sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin minkään hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytöstä päätetään.
- Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes mellitus, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
- Tromboembolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon (ks. kohta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).
- Jos migreenikohtaukset tiheenevät 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 ehkäisymenetelmä tulee ottaa käyttöön antikoagulanttiloidon (kumariini) teratogeenisyyden vuoksi.

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

Riski-/hyötysuhdetta harkittaessa on otettava huomioon, että raskauteen liittyvä riski on suurempi kuin matalaestrogenisten yhdistelmäehkäisytablettien (alle 0,05 mg etinyliestradiolia) käyttöön liittyvä riski.

Kasvaimet

Kohdunkaulan syövä suurin riskitekijä on persistentti HPV-infektio (ihmisen papilloomavirusinfektio). Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten Papa-kokeiden seulontatiheys, sukupuoliikäytyminen ja estemenetelmien käyttö.

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 harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliiteetista. 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.

Kasvaimet voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

Meningiooma

Meningioomien (yksittäisten ja multippelien) esiintymistä 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.

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 valmisteiden käyttö ja hoitaa hypertensiota. Valmisteen käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainealääkityksellä 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 (SLE), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema, epilepsia.

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 glukosinsietoon, 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.

Maksaläiskä 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 valmisteiden 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.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

4.4.3. Tehon heikkeneminen

Mm. tablettien unohtaminen (kohta 4.2.3), ruoansulatuskanavaoireet (kohta 4.2.4) ja samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää valmisteiden tehoa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti Cypretyl-tablettien kanssa, koska niiden käyttö voi alentaa etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa ja heikentää siten valmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5 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 valmisteiden käytön jatkamista.

Apuaineet

Laktoosi ja sakkaroosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, 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

Huom.: Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee tarkastaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedosta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Cypretyl-tabletteihin

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteiden tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja. Entsyymi-induktio on havaittavissa jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Entsyymi-induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Käytettäessä mitä tahansa alla mainittua lääkeainetta, tulee Cypretyl-tablettien lisäksi käyttää lisäehkäisyä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. 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.

Lääkeaineet, jotka lisäävät Cypretyl-tablettien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama Cypretyl-tablettien tehon heikkeneminen):

Hydantoinijohdokset (esim. fenytoiini), barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, ritonaviiri, griseofulviini ja mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

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

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus Cypretyl-tablettien puhdistumaan:

Useat HIV/HCV-proteaasin estäjät ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota. Nämä muutokset saattavat tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

Lääkeaineet, jotka vähentävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Entsyymi-inhibiittoreiden aiheuttamien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon. Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien käyttö voi nostaa estrogeenin ja/tai progestiinin plasmapitoisuutta.

Etorikoksibin 60–120 mg:n päiväannosten on osoitettu suurentavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi, kun etorikoksibia otettiin samanaikaisesti 35 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen kanssa.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeeni-/progestiini-valmisteet kuten Cypretyl-tabletit saattavat vaikuttaa joidenkin tiettyjen lääkeaineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini). Kliinisen tiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa aiheuttaen heikon (esim. teofylliini) tai kohtalaisen (titsanidiini) plasmapitoisuuden nousun.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmällä ja dasabuvirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää tai sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri-yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

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.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos nainen tulee Cypretyl-tablettien käytön aikana raskaaksi, valmisteen käyttö tulee lopettaa heti (ks. kohta 5.3).

Imetys

Cypretyl-tabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana, koska syproteroniasetaatti erittyy äidinmaitoon. Syproteroniasetaattiannoksesta noin 0,2 % erittyy äidinmaitoon, mikä vastaa noin 1 mikrog/kg annosta.

Etinyliestradioliannoksesta 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Cypretyl-tablettien yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, vatsakipu, painonnousu, päänsärky, masentuneisuus, mielialan muutokset ja rintojen kipu tai arkuus. Näitä esiintyy ≥ 1 prosentilla käyttäjistä.

Tromboemolian riski on suurentunut kaikilla Cypretyl-tabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.4). Vakavimmat yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvät haittavaikutukset on listattu kohdassa 4.4.1.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys- reaktiot	perinnöllisen ja hankitun angioedeeman oireiden aiheuttaminen tai pahentaminen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		nesteretentio		
Psykkiset häiriöt	masentuneisuus, mielialan- muutokset	libidon vähentyminen	libidon lisääntyminen	
Hermosto	päänsärky	migreeni		
Silmä			piilolinssien huono sieto	
Verisuonisto			tromboembolia	kohonnut verenpaine / hypertensio
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, alavatsan kipu	oksentelu, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, nokkosihottuma	erythema multiforme, kyhmyruusu	
Sukupuolielimet ja rinnat	rinnat: aristus tai kipu	rintojen turvotus	vaginaerite, eritevuoto rinnoista	
Tutkimukset	painonnousu		painonlasku	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Cypretyl-tabletteja käyttävillä naisilla on raportoitu seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joista enemmän kohdassa 4.4:

- laskimotromboemboliset tapahtumat
- valtimotromboemboliset tapahtumat
- kohonnut verenpaine
- maksakasvaimet
- seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole varmaa näyttöä: Crohnin tauti, haavainen koliitti, epilepsia, kohdun myooma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus (SLE), herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, kolestaattinen ikterus
- maksaläiskät
- akuutin tai kroonisen maksan toimintahäiriön yhteydessä saattaa olla tarpeen keskeyttää yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö, kunnes maksan toimintaa kuvaavat arvot palaavat normaaliksi.

Rintasyöpädiagnoosien määrä on hieman kohonnut yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Varmaa näyttöä rintasyöpäriskin yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole. Ks. lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorit) samanaikainen käyttö yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa voi aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai yhdistelmäehkäisyvalmisteen ehkäisytehon heikkenemistä (ks. kohta 4.5).

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
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 tyhjennysvuoto. Tyhjennysvuotoa voi esiintyä tytöillä myös ennen kuukautisten alkamista, jos he vahingossa ottavat tätä lääkevalmistettä. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Talirauhanen ja karvatuppi muodostavat androgeenille herkän ihon osan, jonka poikkeamat voivat aiheuttaa aknea, seborreaa, hirsutismia ja androgeneettista hiustenlähtöä. Poikkeama voi olla suurentunut herkkyys androgeenille tai plasman suurentuneet androgeenipitoisuudet. Molemmilla Cypretyl-tablettien lääkeaineilla on hyperandrogeenista tilaa parantava vaikutus: syproteroniasetaatti on androgeenireseptoreiden kilpaileva antagonistisi, estää androgeenisynteesiä kohde-elimen soluissa ja laskee veren androgeenipitoisuutta antigonadotropisella vaikutuksella.

Etinyyliestradioli lisää antigonadotrooppista vaikutusta säätelämällä sukupuolihormoneja säätelevien globuliinien synteesiä plasmassa, jolloin vapaan biologisesti käytettävissä olevan androgeenin määrää verenkierrossa pienenee.

Akne paranee yleensä 3–4 kuukauden Cypretyl-hoidon jälkeen. Hiusten ja ihon liiallinen rasvoittuminen häviää yleensä jo aiemmin. Myös seborraan 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 antiandrogeenisen vaikutuksen lisäksi syproteroniasetaatilla on selvä progestiini vaikutus. 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 valmistelilla on haittavaikutusten ohella (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) myös myönteisiä vaikutuksia, jotka on syytä huomioida, kun ehkäisymenetelmää 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 suuriannokselle syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos ≥ 3 g) ja naisten, jotka altistuivat hieman syproteroniasetaatille (kumulatiivinen annos < 3 g), välillä. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin.

Syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos	Ilmaantuvuus (potilasvuosina)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Lievä altistus (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Altistus ≥ 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]

^a Korjattu iän (aikariippuvaisena muuttujana) ja estrogeenin käytön (tutkimukseenottovaiheessa) perusteella

Esimerkiksi 12 g:n kumulatiivinen annos voi vastata vuoden kestävää hoitoa 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 ± 437 l.

Biotransformaatio

Syproteroniasetaatti metaboloituu lähes täydellisesti. Päämetaboliitti plasmassa on 15 β -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 1:2 ja puoliintumisaika on noin 1,8 vrk.

Vakaa tila

SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta syproteroniasetaatin farmakokineetiikkaan. 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 on *in vitro* sekä reversiibeli CYP-entsyymien estäjä (CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2) että mekanismiperusteinen estäjä (CYP2A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2). 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

Etinyyliestradioli

Etinyyliestradiolin toksisuus on hyvin tunnettu, eikä valmisteyhteenvedon muiden kohtien tietojen lisäksi ole turvallisuuteen liittyvää prekliinistä tietoa, joka olisi lääkkeen määrääjälle merkityksellistä.

Syproteroniasetaatti

Systeeminen toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille.

Sikiötoksisuus/teratogeenisuus

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella valmisteen sisältämien lääkeaineiden yhdistelmä ei ole teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana ennen ulkoisten sukupuolielinten kehittymistä. Suurten syproteroniasetaattiannosten käyttö hormonierhokkaan 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 on hyvin vähän.

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 soluentsyymien muutoksia, lisääntymistä, sekä mutaatiofrekvenssin lisääntymistä transgeenisillä rotilla, joilla mutaatiokohteena oli bakteerigeeni.

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

7.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cypretyl 2 mg/35 mikrog tablett, dragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dragerad tablett innehåller 2 mg cyproteronacetat och 0,035 mg (35 mikrogram) etinylestradiol som aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 41 mg och sackaros 10 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad

Gulskiftande, rund, bikonvex och dragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av måttlig till svår akne relaterad till androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism hos kvinnor i fertil ålder.

Cypretyl ska endast användas för behandling av akne efter otillfredsställande svar på topikal behandling eller systemisk antibiotikabehandling.

Eftersom Cypretyl även verkar som ett hormonellt preventivmedel ska det inte användas i kombination med andra hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3).

4.2 Dosering och administreringsätt

Cypretyl förhindrar befruktning genom att hämma ovulationen. Därför behöver patienter som tar Cypretyl inte använda något annat hormonellt preventivmedel. Bruk av annat hormonellt preventivmedel i tillskott till Cypretyl skulle exponera patienten för oproportionerligt stora hormondoser. Inga tilläggsåtgärder krävs för att ge en effektiv preventiveffekt.

Av samma orsak bör kvinnor som önskar bli gravida inte använda Cypretyl.

För att uppnå önskad terapeutisk effekt och en tillräcklig preventiveffekt, ska Cypretyl tas regelbundet. Cypretyl ska tas på samma sätt som de flesta kombinerade p-piller, vilket innebär att doseringsinstruktionerna är desamma. Ett oregelbundet bruk av Cypretyl kan orsaka genombrottsblödningar och försvaga preparatets terapeutiska effekt samt dess tillförlitlighet som preventivmetod.

4.2.1 Hur ska Cypretyl tas

Tabletterna ska tas i den ordning som anges på blisterkartan, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, och vid behov tillsammans med en liten mängd vätska. Tabletterna tas i 21 på varandra följande dagar, en tablett per dag. Ett tablettuppehåll på 7 dagar krävs innan följande karta tas i bruk. Under denna tid får kvinnan i allmänhet en bortfallsblödning. Blödningen börjar vanligen 2–3 dagar efter den sista tabletten och den upphör nödvändigtvis inte innan följande blisterkarta påbörjas.

4.2.2 Hur påbörjas behandlingen med Cypretyl

- *Ingen föregående användning av hormonella preventivmedel (under den föregående månaden)*
Tablettintaget påbörjas på den första dagen av kvinnans naturliga menstruationscykel (= första blödningsdagen).

Tablettintaget kan också påbörjas under dagarna 2–5, men i så fall rekommenderas dessutom någon barriärmetod under den första cykelns 7 första dagar.

- *Byte till Cypretyl från annat kombinerat preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)*

Behandlingen med Cypretyl ska helst påbörjas följande dag efter att den sista tablett med aktiv substans av det föregående preventivmedlet tagits. Behandlingen ska dock senast inledas efter den sedvanliga tablettpausen eller perioden med placebotabletter av det tidigare preventivmedlet.

Om vaginalring eller p-plåster har använts ska intaget av Cypretyl helst påbörjas samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast när nästa vaginalring eller p-plåster skulle ha applicerats.

- *Byte till Cypretyl från preparat med enbart progestogen (minipiller, injektion, implantat) eller från ett progestogenfrisättande intrauterint inlägg*

Kvinnan kan byta från minipiller på valfri dag (från implantat eller intrauterint inlägg ska byte ske på den dag det avlägsnas; vid byte från injektion vid den tidpunkt då nästa injektion skulle ha givits). I samtliga fall rekommenderas kvinnan att använda någon kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintaget.

- *Efter missfall/abort under den första trimestern*

Kvinnan kan börja ta tabletterna omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd mot graviditet.

- *Efter förlossning eller missfall under den andra trimestern*

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen på dag 21–28 efter förlossningen eller missfallet under den andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att använda någon kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintaget. Om samlag redan har ägt rum bör graviditet uteslutas eller kvinnan invänta sin första menstruation innan ett bruk av kombinerade p-piller påbörjas.

4.2.3 Bortglömd tablett

Om det har gått **mindre än 12 timmar** sedan tablett skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Kvinnan ska ta tablett så snart hon kommer ihåg det och sedan ta resten av tabletterna som vanligt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tablett skulle ha tagits, kan det preventiva skyddet vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarieaxeln.

I enlighet med detta kan följande råd användas i allmän praxis:

Vecka 1

Den senast glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. En kompletterande barriärmetod som t.ex. kondom bör användas under de närmaste 7 dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående 7 dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare detta sker det månatliga tablettuppehållet, desto större är risken för graviditet.

Vecka 2

Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits på rätt sätt under de 7 dagarna innan den första glömda tabletten, behövs inget ytterligare skydd. Om så inte är fallet, eller om mer än 1 tablett har glömts, bör kvinnan rådask att använda en kompletterande antikonceptionsmetod under 7 dagar.

Vecka 3

Det finns risk för minskad preventiv effekt med tanke på det kommande tablettuppehållet på 7 dagar. Det går dock att förhindra att det preventiva skyddet minskar genom att man justerar tablettintaget. Följer man något av följande två alternativ behövs inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna tagits på rätt sätt under de föregående 7 dagarna innan den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första av de två alternativen följas och annat skydd användas under de kommande 7 dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta skulle innebära att hon måste ta två tabletter vid samma tillfälle. Därefter fortsätter hon att ta tabletterna på ordinarie tidpunkt. Nästa blisterförpackning påbörjas så snart den pågående förpackningen har tagit slut, d.v.s. inget tablettuppehåll görs mellan förpackningarna. Kvinnan kommer troligtvis inte att få någon bortfallsblödning förrän den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.

2. Kvinnan kan också rådask att avbryta tablettintaget från den aktuella blisterkartan. Därefter ska hon göra ett uppehåll på upp till sju dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa förpackning.

Vid glömda tabletter och utebliven bortfallsblödning under det första normala tablettuppehållet därefter, skall möjligheten för graviditet beaktas.

4.2.4 Instruktioner för fall av gastrointestinala störningar

Vid svåra gastrointestinala störningar kan absorptionen av de aktiva substanserna bli ofullständig och extra preventivskydd bör då användas.

Vid kräkningar och/eller diarré inom 3–4 timmar efter tablettintaget, gäller de råd vid glömda tabletter som ges ovan (avsnitt 4.2.3). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag, måste de extra tabletterna tas från en annan tablettkarta.

4.2.5 Att flytta eller skjuta upp menstruationen

Menstruationen kan flyttas genom att kvinnan fortsätter med nästa tablettkarta utan att göra något tablettuppehåll. Uppskjutandet kan pågå så länge kvinnan önskar fram till att den andra tablettkartan är slut. Under uppskjutandet kan spotting eller genombrottsblödning uppträda. Ett regelbundet intag av Cypretyl återupptas sedan efter det vanliga tablettuppehållet på 7 dagar.

För att flytta menstruationsblödningens start till en annan veckodag än den som kvinnan är van vid med det nuvarande tablettintag, kan den nästkommande tablettfria perioden förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan upplever genombrottsblödning och spotting under intaget av tabletterna från den efterföljande kartan (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

4.2.6 Behandlingstid

Behandlingstiden beror på svårighetsgraden av symtomen på androgenisering och deras svar på

behandlingen. Som regel bör behandlingen fortsätta i flera månader. Tiden till symtomlindring är minst tre månader. Akne och seborré svarar oftast snabbare på behandlingen än hirsutism eller alopeci. Behovet av fortsatt behandling ska regelbundet utvärderas av behandlande läkare.

Det rekommenderas att behandling med Cypretyl fortsätter minst 3–4 menscykler efter att symtomen har försvunnit. Om symtom uppstår på nytt några veckor eller månader efter avslutad behandling kan behandlingen återupptas. Om behandlingen med Cypretyl återupptas efter ett tablettuppehåll på över en månad ska den ökade risken för venös tromboembolism övervägas (se avsnitt 4.4).

4.2.7 Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Cypretyl ska endast användas efter att menstruationen har börjat.

Äldre

Cypretyl ska inte användas efter klimakteriet.

Nedsatt leverfunktion

Cypretyl är kontraindicerat hos kvinnor med svår leversjukdom (pågående eller tidigare konstaterad) så länge som levervärdena inte har återgått till normala. Se även avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion

Användning av Cypretyl har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade p-piller bör inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår under användningen av kombinerade p-piller, bör behandlingen avbrytas omgående.

- Samtidig användning av annat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.1)
- Pågående eller tidigare venös trombos (djup ventrombos, lungembolism)
- Bekräftad idiopatisk venös tromboembolism i anamnesen eller släktanamnesen (dvs. venös tromboembolism hos syskon eller förälder vid relativt låg ålder)
- Pågående eller tidigare arteriell trombos (t.ex. myokardinfarkt) eller prodromala tillstånd (t.ex. angina pectoris och transitorisk ischemisk attack)
- Pågående eller tidigare cerebrovaskulär händelse
- Förekomst av en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för venös eller arteriell trombos (se avsnitt 4.4) såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi
- Ärftlig eller förvärvad disposition för venös eller arteriell trombos, såsom aktiverat protein C- (APC)-resistens, antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist, hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulans)
- Migrän med fokala neurologiska symptom i anamnesen
- Även betydande eller flera samtidiga riskfaktorer för venös eller arteriell trombos kan utgöra en kontraindikation för p-piller (se avsnitt 4.4)
- Pankreatit, även i anamnesen om pankreatiten varit förknippad med svår hypertriglyceridemi
- Pågående eller tidigare svår leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign)
- Meningiom eller anamnes på meningiom
- Känt eller misstänkt könshormonberoende malignt tillstånd, t.ex. i genitalier eller bröst
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Känd eller misstänkt graviditet

- Amning
- Cypretyl är kontraindicerat vid samtidigt användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel innehållande glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5)
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Cypretyl tabletter får inte ges till män.

4.4 Varningar och försiktighet

Cypretyl tabletterna innehåller gestagenet cyproteronacetat och östrogenet etinylestradiol och ges 21 dagar i sträck per månadscykel. Cypretyl har en likartad sammansättning som kombinerade p-piller.

Den kliniska och epidemiologiska erfarenheten av kombinationspreparat med östrogen/progestin som Cypretyl baseras huvudsakligen på erfarenhet av kombinerade p-piller. Därför gäller följande varningar för kombinerade p-piller även Cypretyl.

Behandlingstid

Tid till symtomlindring är minst tre månader. Behovet av fortsatt behandling ska regelbundet utvärderas av behandlande läkare (se avsnitt 4.2).

4.4.1 Varningar

Om något av nedanstående tillstånd/riskfaktorer föreligger, bör fördelarna med användningen av Cypretyl vägas mot de eventuella riskerna i varje enskilt fall och diskuteras med kvinnan innan hon beslutar sig för att ta läkemedlet. Vid försämring eller debut av något av dessa tillstånd eller riskfaktorer under behandlingen med Cypretyl, ska kvinnan kontakta läkare. Läkaren beslutar sedan om användningen av Cypretyl ska avbrytas.

Cirkulationsrubbnings

- Användning av Cypretyl medför en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) jämfört med ingen användning. Den förhöjda risken för VTE är störst under det första året av behandling, eller vid återupptagande eller byte till behandling med Cypretyl efter ett behandlingsfritt intervall på minst en månad. Venös tromboembolism kan ha dödlig utgång i 1–2 % av fallen.
- Epidemiologiska studier har visat att incidensen av VTE är 1,5 till 2 gånger högre hos användare av Cypretyl än hos användare av levonorgestrelinnehållande kombinerade p-piller och kan vara densamma som risken associerad med kombinerade p-piller som innehåller desogestrel/gestoden/drospirenon.
- Bland kvinnor som använder Cypretyl finns det troligen patienter som kan ha en naturligt förhöjd kardiovaskulär risk, såsom exempelvis den risk som är förenad med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).
- Epidemiologiska studier tyder också på ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell (myokardinfarkt, transitorisk ischemisk attack) tromboembolism.
- I mycket sällsynta fall har trombos i andra blodkärl, t.ex. vener och artärer i levern, mesenteriet, njurarna, hjärnan eller retina, rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel.
- Symtom på venös eller arteriell trombos eller på en cerebrovaskulär sjukdom kan inbegripa: onormal, ensidig bensmärta och/eller svullnad; plötslig svår smärta i bröstet med eller utan utstrålning i vänster arm; plötslig andnöd; plötsliga hostattacker; ovanlig, kraftig och långvarig huvudvärk; plötsligt partiellt eller fullständigt synbortfall, dubbelseende; sluddrigt tal eller afasi; svindel, svimning med eller utan fokalt krampanfall; svaghet eller en mycket uttalad domning

som plötsligt uppträder i ena kroppshalvan eller en del av kroppen; motoriska störningar; akut buk.

- Risken för venösa tromboemboliska händelser ökar med:
 - stigande ålder
 - rökning (risken ökar ytterligare vid stor cigarettkonsumtion och med stigande ålder, särskilt hos kvinnor över 35 år. Kvinnor över 35 år ska starkt rekommenderas att inte röka om de vill använda Cypretyl).
 - förekomst i familjen (d.v.s. venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt ung ålder). Om hereditär predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan beslut om användning av något hormonellt preventivmedel fattas.
 - långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiskt ingrepp i benen eller större trauma. I dessa fall är det tillrådligt att sätta ut användning (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta den förrän två veckor efter fullständig remobilisering. Antitrombosbehandling bör övervägas om Cypretyl inte har satts ut i förväg.
 - fetma (BMI över 30 kg/m²).
- Arteriella tromboemboliska händelser kan vara livshotande eller ha dödlig utgång. En potentiellt synergistisk riskökning för trombos bör tas i beaktande hos kvinnor som har flera riskfaktorer eller om svårighetsgraden hos en enstaka riskfaktor ökar. Denna riskökning kan vara större än enbart den kumulativa risken av riskfaktorer. Cypretyl ska inte förskrivas om nyttariskbalansen är negativ (se avsnitt 4.3).
- Risken för arteriella tromboemboliska händelser eller cerebrovaskulär sjukdom ökar med:
 - stigande ålder
 - rökning (risken ökar ytterligare vid stor cigarettkonsumtion och med stigande ålder; särskilt hos kvinnor över 35 år. Kvinnor över 35 år ska starkt rekommenderas att inte röka om de vill använda Cypretyl).
 - dyslipoproteinemi
 - fetma (BMI över 30 kg/m²)
 - hypertoni
 - migrän
 - hjärtklaffsjukdom
 - förmaksflimmer
 - förekomst i familjen (t.ex. arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder i relativt ung ålder). Om hereditär predisposition misstänks är det skäl att remittera kvinnan till en specialist för rådgivning innan beslut om användning av hormonellt preventivmedel fattas.
- Andra medicinska tillstånd som har satts i samband med ogynnsamma cirkulatoriska händelser är diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi.
- Den ökade risken för tromboembolism i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning”, se avsnitt 4.6).
- En ökning av frekvensen eller svårighetsgraden av migrän under användning av Cypretyl (som kan vara ett tidigt tecken på cerebrovaskulär sjukdom) kan vara skäl att omedelbart avbryta användningen av Cypretyl.

Kvinnor som använder Cypretyl ska uttryckligen uppmanas om att kontakta läkare vid eventuella symtom på trombos. I händelse av misstänkt eller bekräftad trombos ska användningen av Cypretyl avbrytas. Adekvat antikonception ska sättas in på grund av teratogeniciteten hos antikoagulantia (kumariner).

Det råder ej konsensus om den eventuella roll som åderbräck och spontana, ytliga tromboflebiter har för utveckling av venös trombos.

Vid övervägande av för- och nackdelar bör läkaren ta i betraktande att risken för utveckling av trombos under graviditet är högre än vid användning av lågdos p-piller (< 0,05 mg etinylestradiol).

Tumörer

Den viktigaste riskfaktorn för livmoderhalscancer är persisterande HPV-infektion (human papillomvirusinfektion). En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av något annat, såsom frekvensen av Papa-prov, sexuellt beteende och användning av barriärmetoder.

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av 10 år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare som nyligen slutat ta kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer under hela livstiden. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för en ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller, eller på en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intra-abdominala blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intra-abdominella blödningar uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Tumörer kan vara livshotande eller ha dödlig utgång.

Meningiom

Förekomst av meningeom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat, särskilt vid höga doser (25 mg och högre) och vid behandling under längre tid (se avsnitt 5.1). Om en patient diagnostiseras med meningeom måste eventuell behandling med cyproteronacetat, inklusive Cypretyl, avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

Depression och självdestruktivitet

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressionerna kan vara allvarliga, och utgör en välkänd riskfaktor för självdestruktivt beteende och självmord. Kvinnor ska rådaskontaktas läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Om en kliniskt betydande blodtrycksstegring trots allt skulle inträffa under behandling med kombinerade p-piller, bör läkaren avbryta behandlingen och initiera behandling av hypertoni. Behandlingen med kombinerade p-piller kan fortsättas om normotension uppnås med blodtrycksmediceringen.

Följande sjukdomstillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och vid användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning, epilepsi.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut användningen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgått till det normala. Recidiv av kolestatisk gulsot som tidigare uppträtt under en graviditet eller i samband med tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller i lågdos (med < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll då de använder kombinerade p-piller.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit har associerats med användning av kombinerade p-piller.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Om nya symtom uppkommer hos kvinnor med hirsutism, eller om dessa ökar betydligt, ska orsaken (androgenproducerande tumör, enzymdefekter i binjuren) klarläggas med differentialdiagnos.

4.4.2 Läkareundersökning

Innan en behandling med Cypretyl påbörjas eller återinsätts ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) upptas en läkarundersökning utföras med tanke på kontraindikationerna (avsnitt 4.3) och varningarna (avsnitt 4.4.1). Detta bör upprepas med jämna mellanrum. Återkommande medicinska utvärderingar är också viktiga, eftersom kontraindikationerna (t.ex. transitorisk ischemisk attack) eller riskfaktorerna (t.ex. familjeanamnes på venös eller arteriell trombos) kan uppkomma för första gången under användningen av preparatet. Hur ofta kvinnan bör komma för kontroll och vilka slags undersökningar som bör göras avgörs utifrån etablerad praxis och anpassas till den enskilda kvinnan, men bör i allmänhet omfatta blodtryck, bröst, buk och könsorgan, inkluderande cellprov från cervix.

Användaren bör upplysas om att läkemedel som Cypretyl inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt och förvärvat angioödem.

4.4.3 Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrans vid t.ex. glömd tablett (avsnitt 4.2.3), gasrtointestinala störningar (avsnitt 4.2.4) eller samtidig användning av andra läkemedel (avsnitt 4.5).

Växtbaserade läkemedel med Johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt med Cypretyl, eftersom dessa kan sänka halten av etinylestradiol i plasma och på så vis försvaga effekten av Cypretyl (se avsnitt 4.5 Interaktioner).

4.4.4 Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) kan förekomma med piller innehållande östrogen och gestagen, särskilt under de första månadernas användning. Därför är det lämpligt att utvärderingen av oregelbundna blödningar görs först efter en inväjningsperiod på ca. tre menstruationscykler.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet vidtas. Detta kan inkludera skrapning.

Hos vissa kvinnor uteblir bortfallsblödningen under tablettuppehållet. Om p-pillren har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2, är kvinnan sannolikt inte gravid. Har p-pillren däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda preparatet.

Hjälpämnen

Laktos och sackaros

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption, fruktosintolerans eller sukras-isomaltas-brist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Obs! Eventuella interaktioner bör kontrolleras ur produktresuméerna för andra eventuellt samtidigt använda läkemedel.

Påverkan av andra läkemedel på Cypretyl

Interaktioner med leverinducerande läkemedel som kan orsaka ökat clearance av könshormoner kan leda till nedsatt kontraseptiv effekt och/eller genombrottsblödning. Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Vid samtidig behandling med något av läkemedlen som nämns nedan bör utöver Cypretyl någon barriärmetod eller övrig preventivmetod temporärt användas som kompletterande preventivmetod. Barriärmetod ska användas under hela behandlingen samt i ytterligare 28 dagar efter avslutad behandling.

Om behandlingen med läkemedlet som tas samtidigt pågår längre än antal tabletter i blisterförpackningen för Cypretyl, ska nästa tablettkarta genast påbörjas utan tablettfritt intervall.

Läkemedel som ökar clearance av Cypretyl tabletter (minskad effekt för Cypretyl tabletter på grund av enzyminduktion):

Hydantoinderivat (t.ex. fenytoin), barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen även oxkarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir, griseofulvin och växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Växtbaserade läkemedel med Johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas samtidigt med Cypretyl, eftersom detta kan försvaga den kontraseptiva effekten. Genombrottsblödningar och oönskade graviditeter har rapporterats. Denna inverkan beror på den leverenzyminducerande effekten hos Johannesört. Denna effekt kan vara i 2 veckor efter avslutad behandling med Johannesört.

Läkemedel som har varierande effekt på clearance av Cypretyl tabletter:

Många HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare kan öka eller minska på plasmakoncentrationen av östrogen eller progestin. Dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt betydande.

Läkemedel som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av östrogen och/eller progestin.

När doser med etoricoxib 60-120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinerat p-piller som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol till 1,4-1,6 gånger.

Kombinerade preventivmedels påverkan på andra läkemedel

Kombinerade p-piller, såsom Cypretyl, kan påverka metabolismen av vissa andra läkemedel. Koncentrationerna i plasma och vävnader kan antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin). Baserat på kliniska data hämmar etinylestradiol clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Patienter som använder Cypretyl måste därför byta till en alternativ antikonceptionell metod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar kan påbörjas. Cypretyl kan återinsättas 2 veckor efter att ovan nämnda typ av kombinationsbehandlingar har avslutats.

Övriga interaktioner

Laboratorietester

Användning av preparat som Cypretyl kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, som exempelvis biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraaktioner), parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för blodkoagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom intervallen för normala laboratorievärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cypretyl är kontraindicerat under graviditet. Om en kvinna blir gravid medan hon använder Cypretyl ska användningen avbrytas omedelbart (se avsnitt 5.3).

Amning

Cypretyl ska inte användas under amning eftersom cyproteronacetat utsöndras i modersmjölk. Cirka 0,2 % av cyproteronacetatdosen utsöndras i bröstmjölk, vilket motsvarar ungefär en dos på 1 mikrog/kg.

Cirka 0,02 % av etinylestradioldosen kan överföras till en nyfödd via bröstmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Cypretyl är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, depression, humörsvängningar och bröstsmärta eller -ömhet. Dessa inträffar hos ≥ 1 % av användarna.

Risken för tromboembolism är ökad hos alla kvinnor som använder Cypretyl (se avsnitt 4.4).

De allvarligaste biverkningarna av kombinerade p-piller anges i avsnitt 4.4.1.

Tabell över biverkningar

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			överkänslighets- reaktioner	induktion eller förvärring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Metabolism och nutrition		vättskeretention		
Psykiska störningar	nedstämdhet, humörsvängningar	minskad libido	ökad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	migrän		
Ögon			kontaktlins- intolerans	
Blodkärl			tromboemboli	förhöjt blodtryck/hyper- tension
Magtarmkanalen	illamående, smärtor i bukens nedre del	kräkningar, diarré		
Hud och subkutan vävnad		hudutslag, urtikaria	erythema multiforme, knölros	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	bröst: ömhet eller smärta	brösts vullnad	vaginala flytningar, sekretion från bröst	
Undersökningar	ökad vikt		minskad vikt	

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser har observerats hos kvinnor som använder preventivmedel av kombinationstyp. Sådana händelser är bl.a. hjärtinfarkt, stroke, transitoriska cerebrala ischemiska attacker (TIA), venös trombos och lungemboli. Dessa beskrivs mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar, som beskrivs närmare i avsnitt 4.4, har rapporterats hos kvinnor som tagit Cypretyl:

- venösa tromboemboliska händelser
- arteriella tromboemboliska händelser
- förhöjt blodtryck
- levertumörer
- utveckling eller försämring av följande sjukdomstillstånd har rapporterats, men ett samband med användning av kombinerade p-piller har inte fastställts: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus (SLE), herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- kloasma

- akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med preventivmedel av kombinationstyp tills värdena i leverfunktionstester åter är normala.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är inte säkerställt. För ytterligare information, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Samtidig användning av andra läkemedel (enzyminducerare) med preventivmedel av kombinationstyp kan orsaka genombrottsblödning och/eller försvagad preventiv effekt (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar vid överdosering. Symtom som kan uppträda vid överdosering är illamående, kräkningar och bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandlingen bör vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener och estrogener, ATC-kod: G03HB

Talgkörteln och hårfollikeln bildar tillsammans en androgenkänslig hudkomponent och rubbningar i denna kan orsaka akne, seborré, hirsutism och androgent håravfall. Rubbningen kan vara orsakad av ökad känslighet för androgen eller förhöjda androgenkoncentrationer i plasma. Bägge substanser i Cypretyl motverkar detta hyperandrogena tillstånd: cyproteronacetat är en konkurrerande antagonist vid androgenreceptorer, har en hämmande effekt på androgensyntesen i målorganens celler och minskar androgenkoncentrationen i blodet genom en antigonadotrop effekt.

Etinylestradiol ökar den antigonadotropiska effekten genom att reglera syntesen av könshormonreglerande globuliner i plasma, vilket minskar mängden fritt, biologiskt tillgängligt androgen i blodcirkulationen.

Akne förbättras vanligtvis efter 3-4 månaders Cypretyl-behandling. Effekten på överdrivet fett hår och fet hud försvinner vanligtvis redan tidigare. Även det håravfall som ofta förknippas med seborré minskar.

Cypretyl är avsett för behandling av lindrig hirsutism, särskilt i ansiktet, hos kvinnor i fertil ålder. Effekt ses dock först efter flera månaders behandling.

Förutom den antiandrogena effekten har cyproteronacetat en uttalad prostagen effekt. Om cyproteronacetat skulle ges ensamt, skulle denna prostageneffekt orsaka menstruationsrubbningar,

men dessa kan undvikas genom kombinationen med etinylestradiol i Cypretyl tablettarna. Detta förutsätter att preparatet tas regelbundet; periodvis enligt instruktionerna i doseringsanvisningarna.

Den preventiva effekten av Cypretyl baseras på en kombination av flera olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning och förändringar i cervixsekretionen.

Utöver att förhindra graviditet har estradiol/progestogen i kombination – förutom dess biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8) - följande positiva effekter: mer regelbundna menstruationscykler, mindre menstruationssmärter samt mindre blödningar under menstruationen. Det sist nämnda kan innebära att risken för järnbrist (anemi) minskar.

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett samband mellan kumulativ dos cyproteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukvårdsförsäkringen (CNAM) och omfattade en population på 253 777 kvinnor som använde tablett med 50–100 mg cyproteron. Incidensen av meningiom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos ≥ 3 g) och kvinnor med lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos < 3 g). Ett samband mellan kumulativ dos och incidens uppvisades.

Kumulativ dos av cyproteronacetat	Incidens (patientår)	HR_{just} (95% CI)^a
Låg exponering (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Exponering ≥ 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]
över 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8 - 43,5]

^a Justerad baserat på ålder som en tidsberoende variabel och östrogen vid inklusion

Som exempel kan en kumulativ dos på 12 g motsvara ett år av behandling med 50 mg/dag i 20 dagar per månad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cyproteronacetat

Absorption

Cyproteronacetat absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximal plasmanivå på 15 ng/ml uppnås ca. 1,6 timmar efter intaget av en engångsdos Cypretyl. Biotillgängligheten är 88 %.

Distribution

Cyproteronacetat är så gott som helt bundet till serumalbumin. Endast 3,5–4 % av den totala serumkoncentrationen förekommer som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av sexualhormonbindande globulin (SHBG) påverkar inte cyproteronacetats serumproteinbindande effekt. Den skenbara distributionsvolymen av cyproteronacetat är 986 ± 437 l.

Metabolism

Cyproteronacetat metaboliseras i stort sett fullständigt. Huvudmetaboliten i plasma har identifierats som 15β -OH-CPA, som bildas via cytokrom-P450-enzymet CYP3A4. Serumclearance för cyproteronacetat är ca. 3,6 ml/min/kg.

Eliminering

Serumnivåerna av cyproteronacetat avtar i två steg med halveringstider på ca. 0,8 timmar respektive ca. 2,3–3,3 dagar. En del av dosen utsöndras i oförändrad form i galla. Största delen av dosen utsöndras i form av metaboliter i urin och galla i förhållandet 1:2, och halveringstiden för utsöndringen är ca. 1,8 dygn.

Steady state

Farmakokinetiken för cyproteronacetat påverkas inte av ökade SHBG-nivåer. Steady state uppnås under den senare hälften av behandlingscykeln då halten av cyproteronacetat i serum ökat med cirka 2,5 gånger.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. En maximal serumnivå på cirka 71 pg/ml uppnås efter 1,6 timmar. Under absorption och första-passage-effekt, genomgår etinylestradiol en omfattande metabolism, vilket resulterar i en genomsnittlig biotillgänglighet på ca. 45 % (med stora interindividuelle skillnader på ca. 20–65 %).

Distribution

Etinylestradiol binds i hög grad ospecifikt till serumalbumin (ca. 98 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationen av SHBG. Den skenbara distributionsvolymen är ca 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformation

Etinylestradiol är *in vitro* både en reversibel CYP-hämmare (CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2) och en mekanismbaserad hämmare (CYP2A4/5, CYP2C8 och CYP2J2). Etinylestradiol genomgår presystemisk konjugering i både tunntarmens slemhinna och levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt via aromatisk hydroxylering, men det bildas flera olika hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa förekommer både som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Metabolisk clearance i serum är ca. 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser med halveringstider på ca. 1 timme respektive 10–20 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form, men metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla (avföringen) i förhållandet 4:6. Halveringstiden är ungefär ett dygn.

Steady state

Steady state uppnås under den senare hälften av behandlingscykeln, och halten av etinylestradiol i serum är då 60 % högre än efter en engångsdos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Etinylestradiol

Toxiciteten av etinylestradiol är välkänd och utöver informationen i andra avsnitt i produktresumén finns det ingen säkerhetsrelaterad preklinisk information som är relevant för förskrivaren.

Cyproteronacetat

Systemisk toxicitet

Resultaten av konventionella studier av toxicitet vid upprepad exponering tyder inte på någon specifik risk för människa.

Embryotoxicitet/teratogenicitet

På basen av reproduktionstoxikologiska studier var preparatets kombination av aktiva substanser inte teratogent då det administrerades under organogenesen innan utvecklingen av de yttre könsorganen. Stora cyproteronacetatdoser under den hormonkänsliga utvecklingsfasen till kvinnligt eller manligt foster (efter den 45:e graviditetsdagen) kan leda till en feminisering av pojkfoster. Inga tecken på feminisering har konstaterats hos nyfödda pojkar som exponerats för cyproteronacetat *in utero*. Detta läkemedel är dock kontraindicerat under graviditet.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

På basen av konventionella tester är cyproteronacetat inte genotoxiskt. Tilläggsstudier indikerar dock att cyproteronacetat kan orsaka bindning till DNA i leverceller hos råttor och apa, samt i nyligen extraherade leverceller ur människa. Hos hundleverceller förekommer det mycket lite adduktion till DNA.

Detta fenomen sågs då cellerna exponerats för cyproteronacetathalter som är möjliga vid bruk av rekommenderade cyproteronacetatdoser. En behandling med cyproteronacetat har *in vivo* konstaterats orsaka lokala, möjligen preneoplastiska leverskador med förändringar och ökningar av cellenzymerna samt en ökad mutationsfrekvens hos transgena råttor, där mutationsmålet var en bakteriegen.

På basen av kliniska och epidemiologiska studier ser cyproteronacetat inte ut att öka förekomsten av levertumörer hos människa. Undersökningar av den tumörframkallande förmågan av cyproteronacetat hos gnagare visade inte heller på någon tumörframkallande potential. I princip bör man dock uppmärksamma att könshormoner kan inducera tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna: Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

Dragering: Hypromellos (E 464), makrogol 400, titandioxid (E 171), indigokarmin (E 132), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172), svart järnoxid (E 172), kinolingult (E 104), shellack, carnaubavax, vitt vax och sackaros.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium. Förpackningsstorlekar på 1 x 21 och 3 x 21 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24542

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.8.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 31.1.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.6.2023