

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cypretil, 2 mg/35 mikrogrammi kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kaetud tablett sisaldab 2 mg tsüproteroonatsetaati ja 0,035 mg (35 mikrogrammi) etüüülöstradioli.

INN. *Cyproteronum, ethinylestradiolum*.

Taedaolevat toimet omavad abiained: 41 mg laktoosmonohüdraati ja 10 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Kollaka värvusega ümar kaksikkumer kaetud tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Androgeen-sõltuva mõõduka kuni raske akne (kaasneva seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravi reproduktiivses eas naistel.

Akne raviks tohib Cypretil'i kasutada vaid juhul, kui paikne ravi või süsteemse toimega antibiootikumid ei ole andnud soovitud ravitulemust.

Kuna Cypretil on ka hormonaalne kontratseptiiv, siis ei tohi seda kasutada samaaegselt koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõik 4.3).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cypretil takistab raseduse tekkimist, inhibeerides ovulatsiooni, mistõttu patsiendid, kes kasutavad Cypretil tablette, ei vaja täiendavat hormonaalset kontratseptsiooni. Täiendava hormonaalse kontratseptsiooni kasutamine võib tekitada patsiendil hormoonide ülekülluse. Täiendav kontratseptsioon ei ole tõhusa rasestumisvastase toime saavutamiseks vajalik.

Samal põhjusel ei tohiks Cypretil'i kasutada naised, kes soovivad rasestuda.

Ravitoime ja vajaliku kontratseptiivse toime saavutamiseks tuleb Cypretil'i võtta regulaarselt. Cypretil tablette kasutatakse samal viisil nagu enamikke kombineeritud suukaudseid kontratseptiive, mistõttu annustamise kohta kehtivad samasugused juhised. Cypretil tablettide ebaregulaarne kasutamine võib

põhjustada patsientidel läbimurde veritsuse tekkimist ning vähendada preparaadi ravitoimet ning rasestumisvastase toime usaldusväärsust.

4.2.1. Kuidas Cypretil'i kasutada

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal ajal, vajadusel väikese koguse veega, sellises järjestuses, nagu on märgitud blisterpakendil. 21 järjestikusel päeval tuleb iga päev võtta üks tablett. Enne uue pakendiga alustamist peaks olema 7 tabletivaba päeva, mille ajal tavaliselt tekib menstruatsioonilaadne veritsus. Veritsus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi tingimata peatuda enne järgmise pakendiga alustamist.

4.2.2. Kuidas Cypretil'iga alustada

- *Eelnevalt ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud (viimase kuu vältel)*
Tablettide võtmist tuleb alustada normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (=verejooksu esimene päev).

Tablettide võtmist võib ka alustada verejooksu 2. kuni 5. päeval, kuid sellisel juhul soovitatakse esimese tsükli esimese 7 päeva jooksul kasutada täiendavat barjäärimeetodit.

- *Üleminek Cypretil'ile mõnelt teiselt kombineeritud suukaudselt kontratseptiivilt*
Cypretil tablettide võtmist tuleks eelistatult alustada päeval, mis järgneb viimasele toimeainet sisaldavale kombineeritud suukaudsele rasestumisvastasele tabletile, kuid kindlasti mitte hiljem kui vahetult pärast eelneva suukaudse kombineeritud kontratseptiivi tavapärasel tabletivaba perioodi või platseebotablettide perioodi.

- *Üleminek Cypretil'ile ainult progestiini sisaldavalt kontratseptiivilt (minipill, süst, implantaat) või emakasiseselt vahendilt*

Üleminek minipillidelt Cypretil tablettidele võib toimuda igal ajal (implantaadilt ja emakasiseselt vahendilt eemaldamise päeval ning süstitavalt vahendilt järgmise planeeritud süsti päeval), kuid kõikidel nendel juhtudel peab kasutajale soovitama esimese 7 tableti võtmise päeva jooksul täiendava barjäärimeetodi kasutamist.

- *Esimese trimestri aborti järgselt*

Tablettide võtmist võib alustada kohe. Täiendavad rasestumisvastased meetodid ei ole vajalikud.

- *Teise trimestri aborti või sünnituse järgselt*

Rinnaga toitmine vt lõik 4.6.

Tablettide võtmist tuleks alustada 21. kuni 28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui tablettide võtmist alustatakse hiljem, tuleb esimesel 7 tableti võtmise päeval kasutada täiendavat barjäärimeetodit. Kui on juba toimunud vahekord, tuleb enne kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide efektiivse kasutamise alustamist välistada rasedus või ära oodata esimene menstruatsioon.

4.2.3. Unustatud tabletid

Kui tableti unustamisest on möödunud **vähem kui 12 tundi**, siis ei ole preparaadi rasestumisvastane toime vähenenud. Unustatud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub ning edasi tuleb tablette võtta tavapärasel ajal.

Kui tableti unustamisest on möödunud **rohkem kui 12 tundi**, võib preparaadi rasestumisvastane toime olla vähenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. Tabletivaba periood ei tohi kunagi olla pikem kui 7 päeva.

2. Hüpotalamus-hüpofüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks kulub vähemalt 7 järjestikust tablettide võtmise päeva.

Ülalmainitud reeglitel põhinedes võib anda järgnevaid praktilisi nõuandeid:

1. nädal

Viimasena unustatud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub, isegi kui sel juhul tuleb võtta samaaegselt kaks tabletti. Järgnevaid tablette tuleb võtta tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb täiendavalt kasutada barjäärimeetodit, nt kondoom. Kui naisel on olnud vahekord 7 päeva jooksul enne tableti unustamist, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem on tablette vahele jäänud ning mida lähemal on tablettide unustamine regulaarsele tabletivabale perioodile, seda suurem on rasedumise tõenäosus.

2. nädal

Viimasena unustatud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub, isegi kui sel juhul tuleb võtta samaaegselt kaks tabletti. Järgnevaid tablette tuleb võtta tavalisel ajal. Kui enne esimest unustatud tabletti on tablette võetud regulaarselt, järgides juhiseid 7 päeva kohta, ei ole täiendavad rasedumisvastased vahendid vajalikud. Kui tablette ei ole võetud juhistele vastavalt või kui on unustatud mitu tabletti, tuleb kasutajale soovitada järgneva 7 päeva jooksul täiendavate rasedumisvastaste vahendite kasutamist.

3. nädal

Preparaadi rasedumisvastane toime on nõrgenenud, kuna 7-päevane tabletivaba periood on lähedal. Siiski võib annuse kohandamisega rasedumisvastase toime nõrgenemist ära hoida. Järgneva juhiste järgimisel ei ole vaja kasutada täiendavaid rasedumisvastaseid vahendeid, tingimusel, et enne esimest unustatud tabletti on tablette võetud regulaarselt, järgides juhiseid 7 päeva kohta. Kui tablette ei ole võetud vastavalt juhistele, tuleb järgida juhiseid nr. 1 ning järgneva 7 päeva jooksul kasutada täiendavaid rasedumisvastaseid vahendeid.

1. Viimasena unustatud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub, isegi kui sel juhul tuleb võtta samaaegselt kaks tabletti. Järgnevaid tablette tuleb võtta tavalisel ajal. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada niipea, kui jooksvast blisterpakendist on kõik tabletid võetud, s.t. ilma pausita tablettide võtmise vahel. Enne uue pakendi lõpuni kasutamist tõenäoliselt menstruaatsioonilaadset veritsust ei teki, kuid tablettide kasutamise ajal võib esineda määriivat või läbimurde veritsust.

2. Samuti on võimalik jooksvast pakendist tablettide võtmise katkestamine. Sellisel juhul tuleb teha 7-päevane tabletivaba intervall, mis hõlmab neid päevi, mil tablettide võtmine unustati, mille järgselt tuleb tablettide võtmist jätkata uuest pakendist.

Kui võtmata jäeti mitu tabletti ning esimese normaalse tabletivaba perioodi ajal ei tekkinud menstruaatsioonilaadset veritsust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

4.2.4. Juhised seedetrakti häirete korral

Seoses raskete seedetrakti häiretega võib toimeainete täielik imendumine olla takistatud, mistõttu on vajalik täiendavate rasedumisvastaste vahendite kasutamine.

Kui 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist tekib oksendamine, tuleb lähtuda juhistest, mis puudutavad unustatud tablette (lõik 4.2.3). Kui naine ei taha oma tavapäraselt tablettide võtmise graafikut muuta, peab ta võtma lisatableti teisest blisterpakendist.

4.2.5. Menstruaatsiooni esimese päeva muutmine või menstruaatsiooni edasilükkamine

Menstruaatsiooni saab edasi lükata, kui alustada uue blisterpakendiga ilma pausita kohe pärast jooksva pakendi lõppemist. Menstruaatsiooni võib edasi lükata nii kaua kui vaja, kuid mitte kauem kui teise blisterpakendi lõpuni. Selle perioodi jooksul võib esineda määriivat või läbimurde veritsust. Cypretil tablettide regulaarset kasutamist tuleb alustada pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi.

Kui naine soovib viia oma menstruaatsiooni esimese päeva mõnele teisele nädalapäevale, võib talle soovitada järgmise tabletivaba perioodi lühendamist vajalikul arvul päevade võrra. Mida lühem on

paus, seda suurem on tõenäosus, et ei teki menstruaatsioonilaadset veritsust ning läbimurde veritsus ja määriv veritsus võivad aset leida järgmise pakendi kasutamisel (nagu menstruaatsiooni edasilükkamise korral).

4.2.6. Kasutamise kestus

Sümptomite leevendumiseni kulub vähemalt kolm kuud. Raviarst hindab perioodiliselt vajadust ravi jätkamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid preparaate ei tohi kasutada alljärgnevate seisundite korral. Kui mõni nendest seisunditest ilmneb kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine koheselt katkestada.

- Samaaegne kasutamine teiste hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõik 4.1).
- Venoosne tromboos käesolevalt või anamneesis (süvaveenitromboos, kopsuemboolia).
- Arteriaalne tromboos käesolevalt või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või prodromaalsed seisundid (nt stenokardia ja transitoorne isheemiline atakk).
- Tserebrovaskulaarne häire käesolevalt või anamneesis.
- Ühe raske või mitme venoosse või arteriaalse tromboosi riskifaktori esinemine (vt lõik 4.4), nt
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks, nt aktiveeritud C-proteiini (*activated protein C*, APC) resistentsus, antitrombiin-III puudulikkus, C-proteiini puudulikkus, S-proteiini puudulikkus, hüperhomotsüsteineemia ja antifosfolipiidantikehad (antikardioliipinantikehad, luupus-antikoagulant).
- Anamneesis fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega migreen.
- Tõsise või mitme venoosse või arteriaalse tromboosi riskifaktori esinemine võib olla ka suukaudsete kontratseptiivide vastunäidustuseks (vt lõik 4.4).
- Pankreatiit käesolevalt või anamneesis, kui sellega kaasneb raske hüpertriglütserideemia.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad pole normaliseerunud.
- Maksa hea- või pahaloomuline kasvaja käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolevad või kahtlustatavad hormoon-sõltuvad suguelundite või rinnanäärmete pahaloomulised seisundid.
- Ebaselge etioloogiaga verejooks tupest.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
- Rinnaga toitmine
- Ülitundlikkus tsüproteroonatsetaadi, etüüülöstradioli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Cypretil'i ei tohi määrata kasutamiseks meestele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Cypretil tabletid sisaldavad progestageen tsüproteroonatsetaati ja östrogeen etüüülöstradioli ning seda kasutatakse kuus 21-päevaste tsüklikena. Sellel preparaadil on kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (KSK) sarnane koostis.

Kasutamise kestus

Sümptomite leevendumiseni kulub vähemalt kolm kuud. Raviarst hindab perioodiliselt vajadust ravi jätkamiseks (vt lõik 4.2).

Cypretil tabletid sisaldavad laktoosi ja sahharoosi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse (võib esineda saamidel) või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Kliiniline ja epidemioloogiline kogemus östrogeeni/progestiini kombinatsiooni sisaldavate preparaatidega põhineb peamiselt kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega kogutud informatsioonil. Seetõttu kehtivad Cypretil'i puhul samasugused alljärgnevad hoiatused nagu kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide puhul.

4.4.1. Hoiatused

Alljärgnevate seisundite/riskifaktorite esinemisel tuleb Cypretil tablettide kasutamisest saadavat kasu individuaalselt võrrelda võimalike riskidega ning need tuleb naisega läbi arutada enne, kui ta otsustab alustada Cypretil tablettide võtmist. Kui mõni nendest seisunditest või riskifaktoritest halveneb, ägeneb või tekib esmakordselt, peab naine pöörduma oma arsti poole. Arst otsustab seejärel, kas Cypretil'i kasutamine tuleb lõpetada või mitte.

Vereringehäired

- Cypretil'i kasutamisega kaasneb suurenenud risk venoosse trombemboolia (VTE) tekkeks, võrreldes mittekasutajatega. Täiendav risk VTE tekkeks on suurim esimesel aastal, kui naine alustab Cypretil'i kasutamist või kui ta alustab ravi uuesti või tuleb üle pillide kasutamiselt pärast vähemalt ühekuulist ravivaba vaheaega. Venosne trombemboolia võib lõppeda surmaga 1...2% juhtudest.
- Epidemioloogilistes uuringutes on tõestatud, et VTE esinemissagedus on Cypretil'i kasutajate seas 1,5...2 korda suurem võrreldes levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (KSK) kasutajatega ning võib olla võrreldav riskiga, mis esineb desogestreeli/gestodeeni/drospirenooni sisaldavate KSK-de kasutamisel.
- Cypretil'i kasutajate seas on tõenäoliselt patsiente, kellel võib olla pärilik suurenenud kardiovaskulaarne risk, nt selline, mis kaasneb polütsüstiliste munasarjade sündroomiga.
- Epidemioloogilised uuringud on näidanud ka seda, et hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega kaasneb suurem risk arteriaalse trombemboolia tekkeks (müokardiinfarkt, transitoorne isheemiline atakk).
- Hormonaalsete kontratseptiivide kasutajate seas on äärmiselt harvadel juhtudel teatatud ka tromboosist teistes veresoontes, nt maksa, mesenteriaalsetes, neeru, aju või võrkkesta veenides ja arterites.
- Venoosse või arteriaalse tromboosi või tserebrovaskulaarse sündmuse sümptomid võivad olla järgmised: ebaharilik valu ja/või paistetus ühes jalas; järsku tekkinud tugev valu rinnus, koos kiirgumisega vasakusse käsivarde või ilma; järsku tekkinud hingeldus; järsku tekkinud köha; mistahes ebaharilik tugev kauakestev peavalu; järsku tekkinud osaline või täielik nägemise kaotus; diploopia; ebaselge kõne või afaasia; peapööritus; minestus koos fokaalsete krampidega või ilma; nõrkus või väga väljendunud tuimus, mis tekib järsku ühes kehaosas või kehapooles; motoorsed häired; nn äge kõht.
- Venossete trombemboolsete tüsistuste tekkeriski suurendavad:
 - vanuse tõus;
 - suitsetamine (suurenev vanus ja rohke suitsetamine tõstavad riski veelgi, eeskätt üle 35-aastastel naistel. Üle 35-aastastel naistel, kes soovivad kasutada Cypretil'i, on rangelt soovitatav loobuda suitsetamisest);
 - positiivne perekondlik anamnees (st venosne trombemboolia õel-vennal või emal-isal suhteliselt noores eas). Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, tuleb naine saata spetsialisti konsultatsioonile, enne kui talle otsustatakse määrata mis tahes hormonaalne kontratseptiiv;

- pikaajaline immobilisatsioon, ulatuslik kirurgiline operatsioon, mis tahes operatsioon jalgadel või ulatuslik trauma. Sellistes olukordades on soovitatav katkestada ravimi võtmine (plaanilise kirurgilise operatsiooni puhul vähemalt neli nädalat enne seda) ning mitte alustada ravimi kasutamist enne, kui kaks nädalat pärast liikuvuse täielikku taastumist. Kui Cypretil'i ei ole eelnevalt ära jäetud, tuleb kaaluda antitrombootilist ravi.
- ülekaalulisus (kehamassi indeks üle 30 kg/m²).
- Arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste või tserebrovaskulaarsete sündmuste tekkeriski suurendavad:
 - vanuse tõus;
 - suitsetamine (suurenev vanus ja rohke suitsetamine tõstavad riski veelgi, eeskätt üle 35-aastastel naistel. Üle 35-aastastel naistel, kes soovivad kasutada Cypretil'i, on rangelt soovitatav loobuda suitsetamisest);
 - düslipoproteineemia;
 - ülekaalulisus (kehamassi indeks üle 30 kg/m²);
 - hüpertensioon;
 - migreen;
 - südameklapirikked;
 - atriaalne fibrillatsioon;
 - positiivne perekondlik anamnees (st arteriaalne tromboos õel-vennal või emal-isal suhteliselt noores eas). Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, tuleb naine saata spetsialisti konsultatsioonile, enne kui talle otsustatakse määrata mis tahes hormonaalne kontratseptiiv.
- Muud haigusseisundid, mille korral võib esineda vereringehäireid, sh suhkurtõbi, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline sooltehaigus (nt Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
- Tuleb arvestada trombemboolia suurenenud riskiga puerpeeriumis (vt lõik 4.6).
- Migreeni esinemissageduse suurenemine või migreeni tugevnemine Cypretil'i kasutamise ajal (mis võib olla tserebrovaskulaarse sündmuse eelnäht) võib olla põhjuseks lõpetada otsekohe Cypretil'i kasutamine.

Cypretil'i kasutavatele naistele tuleb eriliselt rõhutada, et nad pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad võimalikule tromboosile viitavad sümptomid. Tromboosi kahtlusel või kinnitusel tuleb Cypretil'i võtmine lõpetada. Antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu tuleb määrata sobivad kontratseptsiooni vahendid.

Puudub ühtne seisukoht võimaliku seose kohta varikoosete veenide või pindmise tromboflebiidi ja venoosse trombemboolia tekke vahel.

Riski/kasu suhte kaalumisel tuleb arvestada, et rasedusega seotud risk on suurem kui madala östrogeenisaldusega (alla 0,05 mg etüüülöstradiooli) kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega seotud risk.

Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on kirjeldatud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide pikaajalise kasutamise seotud emakakaelavähi riski suurenemist, kuid praegu puudub ühtne seisukoht selle kohta, kui võrd palju võivad seda tulemust mõjutada segavad mõjud, nagu seksuaalkäitumine ja muud faktorid, nagu inimese papilloomiviirus (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu meta-analüüs näitas, et kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel on veidi kõrgeenenud relatiivne risk (relatiivne risk = 1,24) rinnavähi tekkeks. Risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamist. Kuna rinnavähk on alla 40-aastaste naiste hulgas haruldane, siis on kombineeritud

suukaudsete kontratseptiivide praeguste ja endiste kasutajate hulgas diagnoositud rinnavähi juhtude arv väike, võrreldes rinnavähi üldise riskiga kogu eluaja jooksul. Need uuringud ei anna tõendust põhjuslikkuse kohta. Suurenenud riski põhjuseks võib olla rinnavähi varasem diagnoosimine kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel, kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide bioloogilised toimed või nende mõlema koostoime. Samuti kalduvad kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhud olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mittekasutajatel.

Harvadel juhtudel on kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel leitud healoomulisi maksakasvajaid ning veelgi harvematel juhtudel pahaloolumulisi maksakasvajaid. Üksikudel juhtudel võivad need kasvaja põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb maksakasvaja võimalusega arvestada juhul, kui kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajal tekib tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või intraabdominaalse verejooksu sümptomaatika.

Muud seisundid

Naistel, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on hüpertriglütserideemia perekonna anamneesis, võib olla kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel suurem risk pankreatiidi tekkeks.

Paljudel kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on kirjeldatud kergelt hüpertensiooni, kuid kliiniliselt olulist hüpertensiooni on esinenud harva. Kui kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise käigus peaks kliiniliselt oluline hüpertensioon siiski tekkima, peab arst preparaadi kasutamise peatama ning ravima hüpertensiooni. Preparaadi kasutamist võib jätkata, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.

Järgnevate seisundite esinemist või nende halvenemist on kirjeldatud nii raseduse kui kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise korral, kuid puudub lõplik tõendus, kas need on põhjuslikult seotud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega: kolestaatiline ikterus ja/või sügelemine, sapikivid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus (SLE), hemolüütilis-ureemiline sündroom, Sydenhami korea, rasedusaegne herpes, otoskleroosiga seotud kuulmislangus.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid kutsuda esile või süvendada angioödeemi sümptomeid.

Ägeda või kroonilise maksafunktsiooni häire korral võib osutada vajalikuks kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise katkestamine, kuni maksafunktsioonide näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse, mis on esinenud eelmise raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal, taastekkimisel tuleb kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine katkestada.

Kuigi kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust või glükoosi tolerantsi, puudub tõestatud vajadus muuta antidiabeetilist ravi naistel, kes kasutavad madala östrogeenisaldusega (alla 0,05 mg etüüülöstradioli) kombineeritud suukaudseid kontratseptiive. Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavaid diabeetikuid on vaja hoolikalt jälgida.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamist on seostatud Crohni tõve ja haavandilise koliidiga.

Vahet vahel võivad tekkida kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegsed kloasmid. Naised, kellel on kalduvus kloasmi tekkele, peaksid kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise ajal hoiduma päikese ja ultraviolettkiirguse eest.

Kui naisel, kes põeb hirsutismi, tekivad uued sümptomid või kui sümptomid süvenevad oluliselt, tuleb nende võimalikke põhjusi (androgeene produtseeriv kasvaja, neerupealise ensüümide puudulikkus) diferentsiaaldiagnostiliselt uurida.

4.4.2. Arstlik läbivaatus

Enne Cypretil tablettidega esmakordse või korduva ravikuuri alustamist tuleb koguda täielik anamnees (sealhulgas perekonna anamnees), lähtudes vastunäidustustest (lõik 4.3) ja hoiatustest (lõik 4.4.1) ja teostada arstlik läbivaatus ning neid toiminguid tuleb regulaarselt korrata. Patsiendi tervise seisundi regulaarne hindamine on oluline, kuna vastunäidustused (nt transitoorne isheemiline atakk) või riskifaktorid (nt venoosse või arteriaalse tromboosi esinemine perekonna anamneesis) võivad selle preparaadi kasutamise ajal esmakordselt esile tulla. Hindamiste sagedust ja iseloomu tuleb kohandada vastavalt tavapraktikale ja iga naise puhul individuaalselt, kuid üldjuhul sisaldavad nad spetsiifilisi uuringuid vererõhu, rinnanäärmete, kõhu ja vaagnaorganite osas ning emakakaela tsütoloogilist uuringut.

Naisi tuleb teavitada, et preparaadid nagu Cypretil ei kaitse HIV-i (AIDS) ega teistesse sugulisel teel levivate haigustesse nakatumise eest.

4.4.3. Vähenenud toime

Preparaadi toime võib väheneda näiteks seoses võtmata jäetud tablettidega (lõik 4.2.3), seedetrakti häiretega (lõik 4.2.4) ja samaaegselt võetavate ravimitega (lõik 4.5.1).

Cypretil tablettidega ei tohi samaaegselt kasutada taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*), kuna need võivad vähendada etüünüülöstradioli kontsentratsiooni plasmas ning seeläbi vähendada preparaadi toimet (vt lõik 4.5.1 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed“).

4.4.4. Vähenenud tsükli kontroll

Kõik östrogeeni/progestiini sisaldavad preparaadid võivad põhjustada ebaregulaarset veritsust tupest (määriv või läbimurde veritsus), iseäranis esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu tuleks ebaregulaarset veritsust hinnata alles pärast kohanemisperioodi, mis kestab umbes kolm tsükli.

Kui ebaregulaarsed veritsused jätkuvad või tekivad pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalsete põhjustega. Maliigsuse ja raseduse väljalülitamiseks tuleb rakendada vastavaid diagnostilisi meetmeid (kõne alla tuleb ka küretaaž).

Mõnikord ei pruugi tabletivabal perioodil menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Kui preparaati on kasutatud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhistele, on raseduse esinemine vähetõenäoline. Kui aga preparaati ei ole enne esimest ärajäänud menstruatsioonilaadset veritsust kasutatud juhistele vastavalt või kui vahele on jäänud kaks menstruatsioonilaadset veritsust, tuleb enne preparaadi kasutamise jätkamist lülitada välja raseduse võimalus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed

Ravimitevaheliste koostoimete tulemusena võib väheneda Cypretil'i laadsete östrogeeni/progestiini sisaldavate preparaatide efektiivsus ja/või tekkida läbimurde veritsus. Teaduskirjanduses on kirjeldatud järgnevat koostoimeid.

Maksa metabolism: Koostoimed võivad tekkida maksa mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega, mille toimel kiireneb suguhormoonide kliirens. Sellised ravimid on nt hüdantoini derivaadid (nt fenütoiin), barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ja võimalik, et ka okskarbesepiin, topiramaat, felbamaat, ritonaviir, griseofulviin ning taimsed preparaadid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*).

Lisaks on teatatud, et HIV/HCV proteaasi inhibiitoritel (nt ritonaviir) ja mittenukleosiidsetel pöördtranskriptaasi inhibiitoritel (nt nevirapiin) ja nende kombinatsioonil võib olla toime maksa metabolismile.

Enterohaematiline tsirkulatsioon: Mõnede kliiniliste uuringute andmetel võib östrogeenide enterohepaatiline tsirkulatsioon väheneda teatud antibiootikumide (nt penitsilliinid, tetratsükliinid) samaaegsel kasutamisel ning selle tulemusena võib alaneda etüüülöstradiooli kontsentratsioon seerumis.

Kui mõni eelpool loetletud ravimitest on kasutusel, tuleb lisaks kombineeritud suukaudsetele kontratseptiividele ajutiselt kasutada barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Maksaensüüme indutseerivate ravimite kasutamise korral tuleb barjäärimeetodit kasutada selle ravimi kasutamise vältel ning 28 päeva pärast selle kasutamise lõpetamist. Naised, keda ravitakse antibiootikumidega (välja arvatud rifampitsiin ja griseofulviin), peaksid kasutama barjäärimeetodit ravikuuri ajal ning 7 päeva pärast selle lõpetamist.

Kui pärast Cypretil tablettide blisterpakendi lõpetamist kasutatakse kaasuvat ravimit edasi, tuleb järgmise blisterpakendiga alustada kohe pärast eelmise lõppu ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Cypretil'i laadsed östrogeeni/progestiini sisaldavad preparaadid võivad inhibeerida teiste ravimite metabolismi, mille tulemusena vähenevad nende ravimite kontsentratsioonid plasmas ja kudedes (nt tsüklosporiin).

NB! Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Cypretil tablettidega ei tohi samaaegselt kasutada taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*), kuna selle tulemusena võib väheneda Cypretil tablettide kontratseptiivne toime. Kirjeldatud on läbimurde veritsusi ja soovimatuid rasedusi. Toime põhineb naistepuna maksaensüüme indutseerivatel toimetel. Ensüümide induktsioon võib kesta 2 nädalat pärast naistepuna kasutamise lõpetamist.

Laboratoorsed tulemused

Cypretil'i laadsete preparaatide kasutamine võib mõjutada teatud laboritestide tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerude funktsiooni biokeemilised näitajad, (transport)valkude (nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid) plasmakontsentratsioone, süsivesikute metabolismi parameetrid ja hüübimissüsteemi ning fibronolüüsi parameetrid. Üldiselt jäävad muutused referentsväärtuste piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Antud preparaati ei tohi kasutada raseduse ega imetamise ajal. Kui naine jääb Cypretil tablettide kasutamise ajal rasedaks, tuleb preparaadi kasutamine koheselt lõpetada.

Tsüproteroonatsetaadi annusest jõuab ligikaudu 0,2% rinnapiima, mis vastab ligikaudsele annusele 1 mikrogramm/kg.

Etüüülöstradiooli annusest võib ligikaudu 0,02% jõuda rinnapiima kaudu lapseni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikidel Cypretil'i kasutataval naistel on kõrgeenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks (vt lõik 4.4).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mida seostatakse kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega, on loetletud lõigus 4.4.1.

Muud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud Cypretil tablette kasutavatel naistel, mille seost ei ole kinnitatud ega ümber lükatud, on järgnevad:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteem	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vedeliku peetus, kehakaalu tõus või kehakaalu langus		
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu, meeleolumuutused, libiido muutused		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen	
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired			Trombemboolia
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu	Oksendamine, kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve, urtikaaria		Multiformne erüteem, nodoosne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnanäärmete valulikkus või hellus, rinnanäärmete hüpertrofia, eritis rinnast		Eritis tupest

Cypretil'i kasutavatel naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida on lähemalt käsitletud lõigus 4.4:

- Venoossed trombemboolsed häired
- Arteriaalsed trombemboolsed häired

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid kutsuda esile või süvendada angioödeemi sümptomeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud. Võimalikud sümptomid üleannustamise korral on iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene veritsus tupest. Antidoot puudub ning ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiandrogeenid ja östrogeenid, ATC kood: G03HB

Cypretil tablettides sisalduv tsüproteroonatsetaat inhibeerib naise keha poolt toodetavate androgeenide toimet. Seetõttu võib seda kasutada häirete korral, mis on põhjustatud androgeenide suurenenud produktsioonist või kõrgeenenud tundlikkusest nendele hormoonidele.

Cypretil tablettide kasutamise käigus väheneb rasunäärmete suurenenud aktiivsus, mis on oluline tegur akne ja seborröa tekkimisel. Rasunäärmete vähenenud aktiivsuse tulemusena taandub akne tavaliselt 3...4 kuud kestva raviga. Juuste ja naha liigne rasvasus kaob tavaliselt varem. Samuti väheneb juuste kadu, mis sageli kaasneb seborröaga.

Cypretil on näidustatud fertiilses eas naistel kergekujulise, iseäranis näol esineva hirsutismi raviks; samas ilmneb ravitoime alles mitmekuulise kasutamise järgselt.

Lisaks eelpool mainitud antiandrogeensele toimele on tsüproteroonatsetaadil otsene gestageenne toime. Gestageense toime tõttu põhjustaks monoterapia tsüproteroonatsetaadiga menstruaaltsükli häireid, mis on välditavad etüüülöstradioli lisamisega Cypretil tablettidele. Eeltingimuseks on preparaadi kasutamine regulaarsetel aegadel vastavalt annustamisjuhistele.

Cypretil'i kontratseptiivne toime põhineb mitme faktori koostoimel. Kõige olulisemateks faktoriteks on ovulatsiooni pärssimine ning emakakaela lima koostise muutmine.

Östrogeen/progestiin preparaatidel on lisaks kontratseptiivsele toimele ning kõrvuti ebasoodsate toimetega (vt „Hoiatused“, „Kõrvaltoimed“) ka positiivseid toimeid, mida tuleks arvestada kontratseptiivse meetodi valimisel. Menstruaaltsükkel on regulaarsem, menstruatsioon on vähem valulik ning veritsus on vähem väljendunud. Viimasega seoses võib väheneda rauavaegusaneemia tekke oht.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsüproteroonatsetaat

Imendumine

Tsüproteroonatsetaat imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on 15 nanogrammi/ml, saavutatakse pärast Cypretil'i manustamist ligikaudu 1,6 tunniga. Bioaadavus on 88%.

Jaotumine

Tsüproteroonatsetaat seondub peaaegu täielikult seerumi albumiiniga. Ainult 3,5...4% kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etüüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta tsüproteroonatsetaadi seondumist seerumi valkudega. Tsüproteroonatsetaadi näiline jaotusruumala on ligikaudu 986 ± 437 l.

Biotransformatsioon

Tsüproteroonatsetaat metaboliseerub peaaegu täielikult. Peamine metaboliit plasmas on 15β -OH-CPA, mille tekkimises osaleb tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4. Tsüproteroonatsetaadi kliirens seerumist on ligikaudu 3,6 ml/min/kg.

Eritumine

Tsüproteroonatsetaadi kontsentratsioon seerumis alaneb kahefaasiliselt poolväärtusaegadega ligikaudu 0,8 tundi ja 2,3...3,3 päeva. Teatud osa annusest eritub muutumatul kujul sapiga. Enamus annusest eritub metaboliitide kujul uriini ja sapiga vahekorras 3:7, poolväärtusajaga ligikaudu 1,8 päeva.

Püsikontsentratsioon

Tsüproteroonatsetaadi farmakokineetika ei ole mõjutatud SHBG tasemest. Tsüproteroonatsetaadi kontsentratsioon seerumis tõuseb ligikaudu 2,5-kordseks, saavutades püsikontsentratsiooni ravitsükli teises pooles.

Etünüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etünüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on 71 nanogrammi/ml, saavutatakse pärast Cypretil'i manustamist ligikaudu 1,6 tunniga. Imendumise ja esmase maksapassaaži käigus metaboliseerub etünüülöstradiool ulatuslikult, mille tulemusena on biosaadavus ravimi suukaudsel manustamisel ligikaudu 45% (individuaalne varieeruvus ligikaudu 20...65%).

Jaotumine

Etünüülöstradiool on suures ulatuses (ligikaudu 98%), kuid mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga ning ta indutseerib SHBG kontsentratsiooni tõusu seerumis. Etünüülöstradiooli näiline jaotusruumala on 2,8...8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Etünüülöstradiooli presüsteemne konjugatsioon toimub peensoole limaskestas ja maksas. Etünüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise vahendusel, mille käigus moodustuvad erinevad hüdrosüülitud ja metüülitud metaboliidid, mis esinevad seerumis nii vabas vormis kui ka glükuroniidide või sulfaatide konjugaatidena. Metaboolne kliirens seerumist on 2,3...7 ml/min/kg.

Eritumine

Etünüülöstradiooli kontsentratsioon seerumis alaneb kahefaasiliselt, mida iseloomustavad poolväärtusajad on vastavalt 1 tund ja 10...20 tundi. Ravim ei eritu muutumatul kujul. Etünüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga (väljaheited) vahekorras 4:6, poolväärtusajaga ligikaudu 1 päev.

Püsikontsentratsioon

Püsikontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles, mil etünüülöstradiooli kontsentratsioon seerumis on 60% kõrgem, võrreldes ühekordse annuse manustamise järgse kontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Korduva manustamise süsteemset taluvust on uuritud loomadel. Uuringute põhjal puuduvad takistused kinnitatud näidustustel preparaadi kasutamiseks soovituslikus annuses.

Etünüülöstradiooli ja tsüproteroonatsetaadi võimalike sensitiseerivate toimete aspektist pole loomuuringuid läbi viidud.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Tuginedes reproduktiivse toksilisuse uuringutele ei olnud preparaadis sisalduvate ravimite kombinatsioon teratogeenne, kui seda anti organogeneesi ajal enne väliste suguelundite väljaarenemist. Tsüproteroonatsetaadi suurte annuste kasutamine hormoontundliku suguorganite eristumise faasis (pärast 45.raseduspäeva) võib põhjustada meesloodete feminisatsiooni. Meessoost vastündinutel, kes olid üsasiseselt eksponeeritud tsüproteroonatsetaadile, ei ole feminisatsiooni tunnuseid täheldatud. Sellegipoolest on preparaat raseduse ajal vastunäidustatud.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Üldtunnustatud meetoditel läbi viidud uuringute põhjal ei ole tsüproteroonatsetaati genotoksiline aine. Samas on ta lisauuringute andmetel võimeline liituma DNA-ga roti- ja ahvi maksarakkudes ning ka värskelt isoleeritud inimese maksarakkudes. Koera maksarakkudes DNA-ga liitumist ei täheldatud.

Seda fenomeni täheldati juhul, kui rakud olid eksponeeritud tsüproteroonatsetaadile sellises kontsentratsioonis, mis esineb tsüproteroonatsetaadi soovituslike annuste korral. *In vivo* leiti, et tsüproteroonatsetaati suurendas fokaalsete, võimalike preneoplastiliste maksakoe kahjustuste arvu koos tsellulaarsete ensüümide muutustega emastel rottidel ning mutatsioonide sagedust transgeensetel rottidel, kes kandsid mutatsioonide sihtmärgina bakteriaalset geeni.

Kliinilise kogemuse ja epidemioloogiliste uuringute põhjal ei ilmne, et tsüproteroonatsetaati suurendab maksakasvajate esinemissagedust inimestel. Tsüproteroonatsetaadi tumorigeensuse uuringutes rottidel ei leitud tumorigeenseid toimeid. Põhimõtteliselt tuleb aga meeles pidada, et suguhormoonid võivad stimuleerida hormoon-sõltuvate kudede ja kasvajate kasvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
povidoon K-30
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

Tableti kate:

hüpromelloos (E464)
makrogool 400
titaandioksiid (E 171)
indigokarmiin (E 132)
kollane raudoksiid (E 172)
punane raudoksiid (172)
must raudoksiid (172)
kinoliinkollane (E 104)
šellak
karnaubavaha
valge mesilasvaha
sahharoos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blister. Pakendis 1 x 21 või 3 x 21 kaetud tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

646709

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.09.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014