

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

Zyrona 2 mg/35 mikrogram dragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,0 mg cyproteronacetat och 35 mikrogram etinylestradiol.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 29,115 mg, sackaros 19,637 mg och glycerol 85 % 0,139 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett

Tabletternas utseende:

Gul, bikonvex, rund sockerdragerad tablett.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Zyrona ska endast användas för behandling av akne efter uteblivet svar på topikal behandling eller systemisk antibiotikabehandling.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Blisterförpackning med 21 tabletter.

Zyrona förhindrar ägglossning och ger därigenom skydd mot graviditet. Patienter som använder Zyrona ska därför inte använda sig av ytterligare hormonella antikonceptionsmedel, eftersom hormonnivåerna i sådana fall skulle bli oproportionerligt höga, vilket inte är nödvändigt för att nå effektivt skydd mot graviditet. Av samma anledning ska kvinnor som vill bli gravida inte använda Zyrona.

Dosering

Tabletterna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, i den ordning som visas på blisterförpackningen. En tablett tas dagligen i 21 dagar. Varje nästkommande förpackning påbörjas efter sju dagars tablettuppehåll, under vilket en bortfallsblödning inträffar.

Bortfallsblödningen börjar vanligen 2 eller 3 dagar efter att den sista tabletten har intagits och upphör eventuellt inte förrän nästa blisterförpackning påbörjats.

Hur man börjar ta Zyrona

Ingen tidigare användning av hormonella preventivmedel (inom den senaste månaden)

Första tabletten tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen). Det är också möjligt att påbörja tablettbehandlingen dag 2-5, men då rekommenderas att en kompletterande barriärmetod används under de första 7 dagarnas tablettintag i den första cykeln.

Vid byte från annat preventivmedel av kombinationstyp (kombinerade p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)

Kvinnan bör helst påbörja intaget av Zyrona dagen efter den sista hormoninnehållande tabletten av det tidigare p-pillret, men senast dagen efter den tablettfria perioden (alternativt efter perioden med placebotabletter) av det tidigare p-pillret. Om vaginalring eller transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Zyrona samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men allra senast när nästa behandling/applicering skulle ha inletts.

Vid byte från progestogenpreparat (minipiller, injektion, implantat) eller från ett progestogenfrisättande intrauterint inlägg

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

Efter abort i första trimestern

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

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen på dag 21-28 efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna av tablettintag. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas eller kvinnan invänta sin första menstruation innan p-pilleranvändningen påbörjas.

Glömda tabletter

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

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten 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 tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär 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 de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju 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 innebär 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 sju 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 antikontceptionsmetod under 7 dagar.

Vecka 3

Det finns risk för minskad effekt med tanke på det kommande tablettuppehållet. Det går dock att förhindra att det preventiva skyddet minskar, genom att justera tablettintaget. Följer man något av följande två alternativ behövs inget extra skydd, under förutsättning att alla tabletterna togs på rätt sätt under de sju 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 sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär 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.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar kan absorptionen vara ofullständig och extra preventivt skydd bör användas. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter tablettintaget, gäller de råd vid glömda tabletter som ges ovan. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag, måste de extra tabletterna tas från en annan tablettkarta.

Att flytta eller skjuta upp menstruationen

För att skjuta upp menstruationen ska kvinnan fortsätta med nästa tablettkarta Zyrona 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. Normalt intag av Zyrona återupptas sedan efter det vanliga uppehållet på 7 dagar.

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

Behandlingstid

Tiden till symtomlindring är minst tre månader. Behovet av fortsatt behandling ska regelbundet utvärderas av behandlande läkare.

Behandlingstiden beror på hur allvarlig den kliniska bilden är. I allmänhet bör behandlingen omfatta flera månader. Akne och seborré svarar oftast snabbare på behandlingen än hirsutism eller alopeci.

Om symtomen återkommer veckor eller månader efter behandlingen avslutats kan behandling med Zyrona återupptas. Om behandlingen återupptas (efter ett tablettuppehåll på 4 veckor eller längre) ska den ökade risken för VTE övervägas (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Zyrona är kontraindicerad hos kvinnor med svår leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zyrona har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga data föranleder ingen ändring i behandling av dessa patienter.

4.3 Kontraindikationer

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

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning av annat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.1).
- Pågående eller tidigare venös trombos (djup ventrombos, lungembolism).
- 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.
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
- 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 anticoagulant).
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- Känt eller misstänkt könshormonberoende maligna tillstånd, t.ex. i genitalier eller bröst.

- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Amning.
- Känd eller misstänkt graviditet.
- Meningiom eller anamnes på meningiom.

Zyrona är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel innehållande ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Zyrona består av gestagenet cyproteronacetat och östrogenet etinylestradiol och administreras under 21 dagar av en månadscykel. Det har en sammansättning som liknar den i kombinerade p-piller.

Behandlingstid

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

Varningar

Om något av följande sjukdomar/riskfaktorer föreligger ska nyttan med användning av Zyrona vägas mot de eventuella riskerna för varje enskild kvinnan och diskuteras med kvinnan innan hon fattar beslut om att börja använda Zyrona. Vid försämring, exacerbation eller debut av någon av dessa sjukdomar eller riskfaktorer ska kvinnan kontakta läkare. Läkaren beslutar sedan om användningen av Zyrona ska avbrytas.

Cirkulationsrubbningar

- Användning av Zyrona 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 Zyrona efter ett behandlingsfritt intervall på minst en månad. Den ökade risken är emellertid lägre än risken för VTE hos kvinnor under graviditet, vilken är ca 60 per 100 000 gravida kvinnor. 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 Zyrona än hos användare av levonorgestrelinnehållande kombinerade p-piller och kan vara densamma som risken associerad med kombinerade p-piller som innehåller desogestrel/gestoden/drospirenon. Det finns epidemiologiska data som visar att incidensen för VTE är högre hos användare av Zyrona jämfört med lågdos p-piller (<0,05 mg etinylestradiol).
- Bland kvinnor som använder Zyrona finns det troligen patienter som kan ha en egen förhöjd kardiovaskulär risk, t ex den risk som är förenad med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).
- Epidemiologiska studier har också associerat användning av kombinerade hormonella preventivmedel med 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, kollaps 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 Zyrona).
 - 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 Zyrona inte har satts ut i förväg.
 - Fetma (BMI över 30 kg/m²).
 - Det råder ej konsensus om den eventuella roll som åderbräck och ytliga tromboflebiter har för utveckling av venös trombos.

Arteriella tromboemboliska händelser kan vara livshotande eller ha dödlig utgång. En potentiellt synergistisk riskökning för trombos bör tas i beaktande hos kvinnor som har en kombination av riskfaktorer eller om en enstaka allvarlig riskfaktor föreligger. Denna riskökning kan vara större än enbart den kumulativa risken av riskfaktorer. Zyrona ska inte förskrivas om nytta-riskbalansen 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 Zyrona).
 - Dyslipoproteinemi.
 - Fetma (BMI över 30 kg/m²).
 - Hypertoni.
 - Migrän.
 - Hjärtklaffsjukdom.
 - Förmaksflimmer.
 - Förekomst i familjen (d.v.s. arteriell 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 hormonellt preventivmedel fattas.

- Andra medicinska tillstånd som har satts i samband med ogynnsamma cirkulatoriska händelser, däribland diabetes mellitus, systemisk lupus erytematosus, hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
- 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 Zyrona (som kan vara ett tidigt tecken på cerebrovaskulär sjukdom) kan vara skäl att omedelbart avbryta användningen av Zyrona.
- Biokemiska faktorer som kan indikera ärftlig eller förvärvad predisponering för venös eller arteriell trombos inkluderar aktiverat protein C-(APC-) resistens, hyperhomocysteinemi, antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist, antifosfolipida antikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant).
- Vid övervägande av för- och nackdelar bör läkaren ta i beaktning att adekvat behandling av ett givet tillstånd kan minska risken för trombos och att risken för utveckling av trombos under graviditet är högre än vid användning av lågdos p-piller (< 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som använder Zyrona ska särskilt uppmanas om att kontakta läkare vid eventuella symtom på trombos. I händelse av misstänkt eller bekräftad trombos ska användning av Zyrona avbrytas. Adekvat antikonception ska sättas in på grund av antikoagulantias (kumariner) teratogenicitet.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt p-piller under lång tid har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad risk att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning av p-piller. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är ökningen av antal diagnostiserade bröstcancerfall hos användare och före detta användare av p-piller liten i jämförelse med risken för bröstcancer under hela livstiden. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder p-piller, de biologiska effekterna av p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos de som använder p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med bröstcancer hos icke-användare.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer, rapporterats hos användare av p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intra-abdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos om svår smärta i övre delen av buken tillsammans med leverförstoring eller vid tecken på intra-abdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder p-piller. Maligna tumörer kan vara livshotande eller ha dödlig utgång.

Meningiom

Förekomst av meningiom (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 meningiom måste eventuell behandling med cyproteron, inklusive Zyrona, avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller med familjär predisposition för detta tillstånd kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder p-piller eller Zyrona, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Om ihållande klinisk signifikant hypertoni utvecklas under användning av p-piller, ska p-pillret sättas ut och hypertonin behandlas. När så anses lämpligt kan användningen av ett p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

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

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut p-pillerbehandlingen tills värdena för leverfunktionen normaliserats. Recidiv av kolestatisk gulsot som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta behandling.

Även om p-piller kan påverka den perifera insulinresistansen och glukostoleransen, finns det inget som tyder på att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder lågdos-p-piller (innehållande mindre än 50 mikrogram etinylestradiol). Patienter med diabetes bör dock monitoreras noggrant under användning av 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 medan de använder p-piller.

Om kvinnor med hirsutism upplever förvärrande av symtomen, ska orsakerna (androgenproducerande tumör, enzymdefekter i binjuren) klarläggas med differentialdiagnos.

Fall av retinal trombos har rapporterats vid användning av p-piller. Användningen av p-piller ska avbrytas vid oförklarlig partiell eller fullständig synförlust, debut av proptos eller diplopi, papillödem eller skada i näthinnans kärl.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Zyrona innehåller laktos. Patienter med sällsynta hereditära problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Zyrona innehåller sackaros. Patienter med sällsynta hereditära problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras/isomaltas-brist ska inte ta detta läkemedel.

Patienter som behandlas med Zyrona ska inte använda produkter/naturläkemedel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) eftersom samtidig administrering kan minska plasmakoncentrationer av etinylestradiol. Detta kan resultera i nedsatt preventiv effekt, vilket kan leda till genombrottsblödning eller oönskad graviditet (se avsnitt 4.5).

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan behandling med Zyrona påbörjas eller återinsätts ska det upptas en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) och utföras en läkarundersökning med tanke på kontraindikationerna (avsnitt 4.3) och varningarna (avsnitt 4.4). Detta bör upprepas med jämna mellanrum. Återkommande medicinska utvärderingar är också viktiga, eftersom kontraindikationerna eller riskfaktorerna kan uppkomma för första gången under användning av p-piller. 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. Kvinnan bör upplysas om att p-piller inte skyddar mot HIV-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Vid korrekt intag har kombinerade p-piller en felfrekvens på ca 1 % per år.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan försämrast vid t.ex. glömd tablett (avsnitt 4.2), kräkning (avsnitt 4.2) eller samtidig användning av andra läkemedel (avsnitt 4.5).

Försämrade cykelkontroll

Oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) kan förekomma med p-piller, särskilt under de första månadernas användning. Därför är det lämpligt att utvärderingen av oregelbundna blödningarna görs först efter en period på ca. tre menstruationscykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna 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 (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 p-piller.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Zyrona

Interaktioner kan inträffa med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer som kan resultera i ökad clearance av könshormoner och som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion upprätthållas under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod i tillägg till kombinerade p-piller. Barriärmetoden måste användas under hela den period då samtidig läkemedelsbehandling pågår och 28 dagar efter avslutad behandling.

Om behandlingen med det interagerande läkemedlet pågår längre än antalet tabletter i kartan, måste nästa karta med p-piller påbörjas utan det tablettfria intervallet.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor med långtidsbehandling av enzyminducerande aktiva substanser rekommenderar experter en ökad antikonceptiv steroiddos. Om en hög antikonceptiv dos inte är önskvärd eller om den högre dosen visar sig vara otillfredsställande eller osäker, t.ex. vid oregelbundna blödningar, bör annan preventivmetod användas.

*Läkemedel som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom att inducera leverenzymen) t.ex.: fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin och produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).*

Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade p-piller

Vid samtidig administrering med kombinerade p-piller kan många HIV/HCV-proteashämmare och icke-nukleosid omvända transkriptas-hämmare öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen eller progestiner. Effekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Substanser 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 plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

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

Effekter av Zyrone på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan plasma- och vävnadskoncentrationer antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

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 glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Patienter som använder Zyrona måste därför byta till en alternativ antikonceptionell metod (t.ex. enbart gestagen-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar kan påbörjas.

Zyrona kan återinsättas 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Laboratorietester

Användning av kontraceptiva steroider kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, inkluderande biokemiska parametrar för lever-, thyreoidea-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner; parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom intervallen för normala laboratorievärden.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Zyrona är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Graviditet ska uteslutas innan behandling med Zyrona påbörjas. Om graviditet inträffar under användning av Zyrona ska behandlingen omedelbart avslutas. Studier på djur har visat att administrering av cyproteronacetat i den fas av embryogenes, då differentieringen av de yttre genitalierna sker, kan orsaka feminisering av hanfoster. Det kan inte uteslutas att administrering av Zyrona under graviditet kan orsaka feminisering av hanfoster.

Amning:

Zyrona är kontraindicerat även under amning (se avsnitt 4.3). Cyproteronacetat och etinylestradiol utsöndras i bröstmjölken. Ca 0,2% av moderns dos av cyproteronacetat kommer att nå barnet via bröstmjölken, vilket motsvarar en dos på ca 1 mikrog/kg. Under etablerad amning kan 0,02% av moderns dagliga dos av etinylestradiol överföras till barnet via bröstmjölken i sådana mängder att påverkan på det ammade barnet är möjlig när terapeutiska doser av Zyrona ges till ammande kvinnor. Användning av Zyrona kan också reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zyrona ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med cyproteronacetat/etinylestradiol är illamående, magsmärta, viktökning, huvudvärk, nedstämdhet, humörsvängningar, bröstsmärtor, bröstspänning. Dessa inträffar hos >1% av användarna. Det finns en ökad risk för tromboembolism för alla kvinnor som använder Zyrona (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Organsystem (MedDRA)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Infektioner och infestationer</i>				Ökad tendens för candidavaginit
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighets- reaktioner	Förvärrade symptom av ärftligt och förvärvat angioödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vätskeretention			
<i>Psykiska störningar</i>	Förändringar i libido, nedstämdhet/ Humör- svängningar			
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, migrän			
<i>Ögon</i>			Kontaktlins- intolerans	
<i>Blodkärll</i>			Tromboembolism	Förhöjt blodtryck
<i>Magtarmkanalen</i>		Illamående, kräkningar och andra besvär i magtarm- kanalen		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Olika hudbesvär (t.ex. utslag, erythema nodosum, erythema multiforme)	Urtikaria		
<i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i>	Bröstsmärtor, bröstspänning, bröstförstoring, sekretion från bröst		Förändringar i vaginal sekretion	
<i>Undersökningar</i>	Ökad vikt		Minskad vikt	

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos användare av kombinerade p-piller (se avsnitt 4.4):

- Venösa tromboemboliska sjukdomar
- Arteriella tromboemboliska sjukdomar
- Högt blodtryck
- Levertumörer
- Förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestasisk gulsot
- Kloasma
- Akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller tills värdena i leverfunktionstester åter är normala
- Hos kvinnor med ärftlighet för angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtom på angioödem.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd bland användare av kombinerade 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 okänt. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 samt 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller förlorad antikontseptiv effekt kan bli följden av interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner, antiandrogener och östrogener

ATC-kod: G03HB01

Den aktiva substansen i Zyrona, cyproteronacetat, hämmar effekterna av naturligt producerade androgener, som produceras även hos kvinnor. Därför är det möjligt att behandla sjukdomar, som orsakats av antingen ökad androgenproduktion eller av särskild känslighet för dessa hormoner.

Zyrona reducerar ökad talgsekretion, vilken är en viktig faktor för uppkomsten av akne och seborré. Läkning av akneutbrott ses efter 3-4 månaders behandling. Effekten på fett hår och fet hud ses efter en kort tids behandling. Tydliga resultat hos kvinnor som har en mild form av hirsutism och lätt ökad hårväxt i ansiktet ses inte förrän efter flera månaders behandling.

Förutom den antiadrogena effekten har cyproteronacetat en uttalad prostagen effekt.

Den preventiva effekten av p-piller baseras på interaktioner av flera olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämmning och förändringar i cervixsekretion. Utöver att förhindra graviditet har estradiol/progestogen i kombination – förutom dess biverkningar (se avsnitten 4.4 samt 4.8) - följande positiva effekter: Mer regelbundna menstruationscykler, mindre smärtor samt mindre blödningar under menstruationen. Det senare kan innebära att risken för järnbrist 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 tabletter 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 till 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 till 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, 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 intag av engångsdos av Zyrona. Biotillgängligheten är ca. 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 ca. 986 ± 437 l.

Metabolism

Cyproteronacetat metaboliseras i stort sett fullständigt. Huvudmetaboliten i plasma har identifierats som 15 β -OH-CPA, som bildas via cytokrom-P450-enzymet CYP3A4. Serumclearance 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. Cyproteronacetat utsöndras till viss del i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i urin och galla i förhållandet 1:2. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är ca. 1,8 dygn.

Steady state

Farmakokinetiken för cyproteronacetat påverkas inte av SHBG-nivåerna. Vid dagligt intag ökar serumkoncentrationen av etinylestradiol med en faktor på ca. 2,5 och steady state nås under den senare halvan av behandlingscykeln.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Maximal serumnivå på 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 interindividuella 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 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 konjugater med glukuronider och sulfater. Metabolisk clearance är ca. 2,3-7 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Serumkoncentrationen av etinylestradiol avtar i två faser med halveringstider på ca. 1 timme respektive 10-20 timmar. Etinylestradiol utsöndras inte, men metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är ungefär ett dygn.

Steady state

Beroende på den variabla halveringstiden i den finala elimineringsfasen i serum och det dagliga intaget nås steady state -serumnivåerna av etinylestradiol efter ca en vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Embryotoxicitet/teratogenicitet

Cyproteronacetat och etinylestradiol i kombination orsakade inte embryotoxicitet eller missbildningar i reproduktionstoxicitetsstudier på djur. Däremot förekom femininisering av hanfoster. Femininisering har inte setts hos ett begränsat antal pojkar vars mödrar tagit cyproteronacetat/etinylestradiol under den kritiska perioden då de yttre genitalierna differentieras.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Cyproteronacetat är inte genotoxiskt i konventionella tester för mutagenicitet och kromosomala förändringar. Andra studier indikerar dock att cyproteronacetat har genotoxisk potential, såsom kovalent bindning till DNA och ökar DNA-reparationsaktiviteten i levercellerna. I långtidskarcinogenicitetsstudier på mus och råttor inducerade cyproteronacetat tumörer i lever, bröst och hypofys vid terapeutiska doser. Den kliniska betydelsen av den potentiella genotoxiciteten av cyproteronacetat och induceringen av tumörer i långtidsstudier är oklar. Hittills har epidemiologiska studier inte visat någon ökad risk för levertumörer.

De genomförda studierna talar inte emot användning av Zyrona till människor; vid angiven indikation och rekommenderade doser.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon K25

Talk

Magnesiumstearat

Dragering:

Sackaros

Makrogol 6000

Kalciumkarbonat

Talk

Glycerol 85%

Titandioxid (E 171)

Povidon K90

Gul järnoxid (E 172)

Montanglykolvax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminiumblisterförpackningar (kalenderblister): 1x21 och 3x21
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22407

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-09-08 / 2010-01-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-17