

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyrona 2 mg/35 mikrogram tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,0 mg cyproteronacetat og 35 mikrogram etinyløstradiol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat 29,115 mg, sukrose 19,637 mg og glyserol 85 % 0,139 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert

Gul, bikonveks, rund, sukkerdrasjert tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av moderat til alvorlig akne forbundet med androgen følsomhet (med eller uten seboré) og/eller hirsutisme, hos kvinner i fertil alder.

Zyrona skal kun brukes for behandling av akne hvis topikal behandling eller systemiske antibiotikabehandlinger ikke har lyktes.

Siden Zyrona også er et hormonelt prevensjonsmiddel, skal det ikke brukes i kombinasjon med andre hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Blisterpakning med 21 tabletter.

Zyrona forhindrer eggøsning og gir dermed beskyttelse mot graviditet. Pasienter som bruker Zyrona må derfor ikke bruke andre hormonelle antikonseptiva, da hormonnivåene i slike tilfeller vil kunne bli uforholdsmessig høye, noe som er unødvendig for effektiv prevensjon. Av samme grunn bør kvinner som ønsker å bli gravide ikke bruke Zyrona.

Dosering

Tablettene bør tas hver dag til omtrent samme tid og i den rekkefølge som er angitt på brettet. Én tablett tas daglig i 21 dager. Etter 7 tablettfrie dager starter man på neste brett. I den tablettfrie perioden vil en bortfallsblødning inntreffe. Blødningen vil vanligvis begynne andre eller tredje dagen etter at siste tablett er inntatt og kan fortsette til etter at neste brett er påbegynt.

Behandlingsstart

Ingen tidligere hormonell prevensjonsbruk (i løpet av den siste måneden)

Behandling bør starte på dag 1 i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (dvs. første blødningsdag).

Det er mulig å starte behandlingen på dag 2-5, men i første syklus bør da annen prevensjon (barrieremetode) benyttes samtidig de første 7 dagene tablettene tas.

Overgang fra et annet kombinasjonspreparat (p-pille, vaginalring, p-plaster)

Kvinnen bør starte med Zyrona dagen etter den siste aktive tabletten på det tidligere kombinasjonspreparatet og senest første dag etter den vanlige tablettfrie perioden eller perioden med inaktive tabletter på foregående kombinasjonspreparat. Hvis kvinnen har brukt p-ring eller depotplaster, bør hun fortrinnsvis begynne å ta Zyrona samme dag som hun fjerner ringen eller plasteret, men senest når hun skulle ha satt inn ny ring eller satt på nytt plaster.

Overgang fra et progesteronpreparat (minipille, injeksjon, implantat) eller intrauterint innlegg som frigjør progesteron

Bytte fra minipille kan skje når som helst. Fra implantat eller intrauterint innlegg kan man bytte dagen etter at det er fjernet. Fra injeksjon kan man bytte den dagen neste injeksjon skulle gis. I alle tilfeller bør det samtidig anvendes annen prevensjon (barrieremetode) de første 7 dagene med tablettinntak.

Etter abort i første trimester

Bruk av preparatet kan startes umiddelbart. I dette tilfellet er det ikke behov for annen prevensjon i tillegg.

Etter fødsel eller abort i andre trimester

For ammende kvinner se pkt. 4.6.

Det er anbefalt å starte behandlingen på dag 21 eller 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Begynner man senere bør annen prevensjon (barrieremetode) benyttes de første 7 dagene med tabletter. Har imidlertid ubeskyttet samleie funnet sted, bør graviditet utelukkes før behandling igangsettes, eventuelt må man vente til første menstruasjon inntreffer.

Uteglemt tablettinntak

Dersom en tablett inntas **mindre enn 12 timer** for sent, er ikke prevensjonseffekten redusert. Tabletten må inntas så snart man husker det, og deretter tas de resterende tablettene til vanlig tid.

Dersom det er **mer enn 12 timer** siden tabletten skulle inntas, kan prevensjonseffekten være redusert. Følgende to grunnregler er veiledende ved uteglemt tablett:

1. Opphold i tablettinntak må ikke overskride 7 dager.
2. 7 dagers uavbrutt tablettinntak er nødvendig for å opprettholde adekvat suppresjon av hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

Dermed kan følgende allmenne råd gis:

Uke 1

Den siste uteglemte tabletten skal inntas så snart man husker det, selv om det innebærer inntak av to tabletter samtidig. Deretter tas tablettene til vanlig tid. Samtidig bør annen prevensjon (barrieremetode, f.eks. kondomer) benyttes i tillegg de neste 7 dagene. Hvis samleie har funnet sted i de forutgående 7 dagene, bør muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som uteglemmes og jo nærmere dette er den tablettfrie perioden, jo større er risikoen for graviditet.

Uke 2

Den siste uteglemte tabletten skal inntas så snart man husker det selv om det innebærer inntak av to tabletter samtidig. Deretter tas tablettene til vanlig tid. Forutsatt at tablettene er inntatt på korrekt vis de siste 7 dagene før den uteglemte tabletten, er det ikke nødvendig å bruke annen prevensjon i tillegg. Dersom dette ikke er tilfellet, eller dersom mer enn én tablett er uteglemt, bør annen prevensjon benyttes i tillegg de neste 7 dagene.

Uke 3

Det er risiko for redusert effekt på grunn av den kommende tablettfrie perioden. Ved å justere tablettinntaket kan imidlertid den reduserte effekten forebygges. Dersom et av disse alternativene benyttes, er det ikke nødvendig å bruke annen prevensjon i tillegg, forutsatt at tablettene er inntatt på korrekt vis de siste 7 dagene før den uteglemte tabletten. Dersom dette ikke er tilfellet, eller dersom mer enn én tablett er uteglemt, bør det første alternativet velges og annen prevensjon benyttes samtidig de neste 7 dagene.

1. Den siste uteglemte tabletten skal inntas så snart man husker det, selv om det innebærer inntak av to tabletter samtidig. Deretter tas tablettene til vanlig tid. Neste brett påbegynnes så snart det forrige er tomt, dvs. at det ikke skal være en tablettfri periode mellom brettene. Det er lite sannsynlig at en bortfallsblødning vil opptre før det andre brettet tar slutt, men sporblødninger og gjennombruddsblødninger kan inntreffe på de dagene tablettene tas.
2. Tablettinntaket fra det påbegynte brettet kan avbrytes. Deretter skal det være en tablettfri periode på inntil 7 dager, inkludert de dagene tablettene ble uteglemte, før man fortsetter på et nytt brett.

Dersom tabletter er uteglemte og ingen bortfallsblødning inntreffer i den første regulære tablettfrie perioden, bør muligheten for graviditet vurderes.

Forholdsregler ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved kraftige gastrointestinale forstyrrelser kan absorpsjonen være ufullstendig og annen prevensjon bør benyttes i tillegg. Ved brekninger 3-4 timer etter tablettinntak, gjelder rådet som utelatte tabletter, se avsnittet ovenfor. Dersom man ikke ønsker å endre sitt normale tablettinntak, må ekstra tabletter tas fra et annet brett.

Fremskynde eller utsette menstruasjonen

For å utsette menstruasjonen bør neste brett påbegynnes uten en tablettfri periode i mellom. Utsettelsen kan vare så lenge man ønsker det, helt fram til det andre brettet er avsluttet. Ved utsettelse av menstruasjon kan sporblødninger eller gjennombruddsblødninger inntreffe. Normalt inntak av Zyrona gjenopptas etter den vanlige tablettfrie perioden på 7 dager.

For å fremskynde menstruasjonsblødningen til en annen ukedag, kan den neste tablettfrie perioden forkortes med antall ønskede dager. Desto kortere opphold desto større risiko er det for at bortfallsblødningen uteblir og at gjennombruddsblødning og spotting vil inntreffe ved inntak av tabletter fra neste brett (noe som også skjer ved utsettelse av menstruasjon).

Behandlingsvarighet

Det tar minst tre måneder før symptomene begynner å avta. Behovet for ytterligere behandling skal vurderes regelmessig av behandlende lege. Varigheten av bruken avhenger av alvorlighetsgraden av det kliniske bildet. Generelt bør behandlingen gå over flere måneder. Akne og seborré responderer vanligvis raskere på behandlingen enn hirsutisme eller alopeci.

Skulle symptomene komme tilbake, uker eller måneder etter opphør av tablettinntak, kan behandlingen gjenopptas. Dersom behandlingen med Zyrona gjenopptas (etter en tablettfri periode på 4 uker eller mer) skal økt risiko for venøs tromboemboli (VTE) vurderes (se pkt. 4.4).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Zyrona er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Zyrona er ikke studert hos kvinner med redusert nyrefunksjon. Tilgjengelige data indikerer ingen dosejustering hos denne pasientgruppen.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinasjonspreparater skal ikke brukes ved tilstander som er nevnt under. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang ved bruk av Zyrona, bør behandlingen seponeres umiddelbart.

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig bruk med andre hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.1).
- Eksisterende eller tidligere venøs trombose (dyp venøs trombose, lungeembolisme), inkluderer familiær anamnese (VTE hos søsken eller foreldre i relativt ung alder).

- Eksisterende eller tidligere arteriell trombose (f.eks. myokardialt infarkt) eller prodromale tilstander (f.eks. angina pectoris og transitorisk iskemisk anfall).
- Eksisterende eller tidligere cerebrovaskulær skade.
- Tilstedeværelse av alvorlige og multiple risikofaktor(er) for venøs eller arteriell trombose (se pkt. 4.4), som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi.
- Migrene med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
- Arvelig eller ervervet predisposisjon for venøs eller arteriell trombose, som aktivert protein C-resistens (APC-resistens), mangel på antitrombin-III, protein C-mangel, protein S-mangel, hyperhomocysteinemi og antifosfolipid antistoffer (anticardiolipin antistoffer, lupus antikoagulant).
- Eksisterende eller tidligere alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert.
- Kjente eller mistenkte kjønns hormonavhengige maligniteter (f.eks. i genitale organer eller bryster).
- Eksisterende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Kjent eller mistenkt graviditet.
- Amming.
- Tidligere eller eksisterende meningeom.

Zyrona er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Zyrona består av progestogen (cyproteronacetat) og østrogen (etinylostradiol) og administreres i 21 dager i en månedlig syklus. Den har tilnærmet lik sammensetning som et kombinert oralt prevensjonsmiddel (COC).

Behandlingens varighet

Det tar minst tre måneder før symptomene begynner å avta. Behovet for ytterligere behandling skal vurderes regelmessig av behandlende lege (se pkt. 4.2).

Advarsler

Hvis det foreligger tilstander/risikofaktorer som er nevnt under, skal fordelene ved bruk av Zyrona veies opp mot de mulige risikoene for hver enkelt kvinne, og tas opp med kvinnen før hun bestemmer seg for å bruke Zyrona. Kontakt lege i tilfelle forverring, oppblussing eller første tegn på noen av disse tilstandene eller risikofaktorene. Legen skal deretter avgjøre om Zyrona skal seponeres.

Sirkulasjonsforstyrrelser

- Bruk av Zyrona innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ingen bruk. Økt risiko for VTE er høyest i løpet av det første året kvinnen tar Zyrona eller når bruk gjenopptas eller ved legemiddelbytte etter en tablettfri periode på minst én måned. Den økte risikoen er imidlertid lavere enn risikoen for VTE hos kvinner under graviditet, som er ca. 60 per 100.000 gravide kvinner. Venøs tromboembolisme kan være fatal i 1-2 % av tilfellene.
- Epidemiologiske studier har vist at hyppigheten av VTE er 1,5 til 2 ganger større hos brukere av Zyrona enn hos brukere av kombinerte orale prevensjonsmidler (COC) som inneholder levonorgestrel, og kan være tilnærmet lik risikoen for COC som inneholder desogestrel / gestoden / drospenon. Det finnes epidemiologiske data for at insidensen for VTE er høyere hos

brukere av Zyrona, sammenlignet med brukere av kombinasjons-p-piller med lavt østrogeninnhold (<0.05 mg etinyløstradiol).

- Brukergruppen av Zyrona vil mest sannsynlig inkludere pasienter som har en eksisterende økt kardiovaskulær risiko, f.eks. risiko forbundet med polycystisk ovarialt syndrom.
- Epidemiologiske studier har også knyttet bruken av hormonelt prevensjonsmiddel til økt risiko for arteriell (myokardialt infarkt, transitorisk iskemisk anfall) tromboembolisme.
- I ekstremt sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om tromber i andre blodårer (f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale, cerebrale eller retinale vener eller arterier), hos brukere av hormonelle prevensjonsmidler.
- Symptomer på venøs eller arteriell trombose eller cerebrovaskulær skade kan omfatte: uvanlig unilateral smerte og/eller hevelse i bena; plutselig alvorlig smerte i brystet, uavhengig av om den stråler ut i venstre arm; plutselig kortpustethet; plutselig hosteanfall; enhver form for uvanlig, kraftig, vedvarende hodepine; plutselig delvis eller fullstendig synstap; diplopi; uklar tale eller afasi; svimmelhet; kollaps med eller uten fokale anfall; svakhet eller svært kraftig nummenhet som plutselig rammer en side eller en del av kroppen; motoriske forstyrrelser; "akutt" abdomen.
- Risikoen for venøse tromboemboliske hendelser øker med:
 - økende alder;
 - røyking (mye røyking og økende alder øker risikoen ytterligere, spesielt hos kvinner over 35 år. Kvinner over 35 år skal sterkt frarådes å røyke hvis de ønsker å bruke Zyrona);
 - positiv familiehistorie (f.eks. tidlig venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre). Hvis det er mistanke om arvelig predisposisjon, skal det henvises til spesialist for rådgivning før det tas beslutning om bruk av bruk av hormonell prevensjon;
 - vedvarende immobilisering, større kirurgiske inngrep, kirurgiske inngrep i bena, eller alvorlig traume. I disse situasjonene anbefales det å seponere bruken (minst fire uker før ved elektiv kirurgi), og ikke gjenoppta bruken før to uker etter fullstendig bevegelsesdyktighet. Vurder antitrombotisk behandling hvis Zyrona ikke er blitt seponert før;
 - fedme (kroppsvektindeks over 30 kg/m^2);
 - Det er ingen konsensus om den mulige rollen som åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for venøs tromboembolisme.

Arterielle tromboemboliske hendelser kan være livstruende eller ha dødelig utfall.

Muligheten for økt synergistisk risiko for trombose bør vurderes hos kvinner med flere risikofaktorer, eller som har en individuell risikofaktor med høyere alvorlighetsgrad. Denne økte risikoen kan være høyere enn den kumulative risikoen for enkeltfaktorene. Zyrona bør ikke forskrives i tilfeller der nytte-risikovurderingen er negativ (se pkt. 4.3).

- Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller cerebrovaskulær skade øker med:
 - økende alder;
 - røyking (mye røyking og økende alder øker risikoen ytterligere, spesielt hos kvinner over 35 år. Kvinner over 35 år skal sterkt frarådes å røyke hvis de ønsker å bruke Zyrona);
 - dyslipoproteinemi;
 - fedme (kroppsvektindeks over 30 kg/m^2);
 - hypertensjon;
 - migrene;
 - valvulær hjertesykdom;
 - atrieflimmer;
 - positiv familiehistorie (f.eks. venøs tromboembolisme i tidlig alder hos søsken eller foreldre). Hvis det er mistanke om arvelig predisposisjon, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas beslutning om bruk av bruk av hormonell prevensjon;
- Andre medisinske tilstander som er blitt forbundet med bivirkninger ved sirkulasjonsforstyrrelser omfatter diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk tarmbetennelse (f.eks. Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.

- Økt risiko for tromboembolisme i puerperium må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming" se pkt. 4.6).
- Økning i hyppighet eller alvorlighetsgrad av migræne under bruk av Zyrone (som kan være prodromal som følge av cerebrovaskulær skade) kan være en grunn til øyeblikkelig seponering av Zyrone.
- Biokjemiske faktorer som kan indikere arvelig eller ervervet predisposisjon for vene- eller arterietrombose inkluderer: aktivert protein C-resistens (APC-resistens), hyperhomocysteinemi, antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupus-antikoagulanter).
- Ved vurdering av risiko/nytte bør legen ta hensyn til at adekvat behandling av en tilstand kan redusere den tilknyttede risikoen for trombose, og at risikoen forbundet med graviditet er høyere enn det som forbindes med lavdose p-piller (< 0,05 mg etinyløstradiol). Kvinner som bruker Zyrone skal opplyses om å kontakte lege i tilfelle mulige symptomer på trombose. I tilfelle det er mistanke om eller bekreftet trombose, skal bruken av Zyrone seponeres. Det bør startes med egnet prevensjonsmiddel på grunn av teratogenisiteten av antikoagulasjonsbehandlingen (kumariner).

Tumorer

En økt risiko for cervixcancer hos kvinner som har brukt p-piller i lang tid er rapportert i visse epidemiologiske studier, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad dette kan være et resultat av seksuell atferd og andre faktorer, slik som humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier viser en svakt økt risiko for diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker p-piller. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet behandling med p-piller. Ettersom brystkreft er en sjelden tilstand hos kvinner under 40 år, er økningen i antall diagnostiserte brystkrefttilfeller blant nåværende og tidligere brukere av p-piller liten i forhold til den totale risikoen for å få brystkreft i løpet av et liv. En kausal sammenheng kan ikke vises ut fra disse studiene. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker p-piller, eller de biologiske effektene av p-piller, eller en kombinasjon av disse. Brystkreft som diagnostiseres hos p-pille-brukere tenderer til å være mindre klinisk avansert sammenlignet med brystkreft hos ikke-brukere.

I sjeldne tilfeller har godartede levertumorer, og ennå mer sjelden maligne levertumorer, vært rapportert hos brukere av p-piller. I enkelte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominelle blødninger. Levertumor bør overveies som differensialdiagnose ved sterke smerter i øvre del av buken, forstørret lever eller tegn på intraabdominell blødning hos kvinner som bruker p-piller. Maligne tilstander kan være livstruende eller ha dødelig utfall.

Meningeom

Forekomst av meningeom (én eller flere) er rapportert i forbindelse med bruk av cyproteronacetat, spesielt ved høye doser på 25 mg eller mer og ved langtidsbruk (se pkt. 5.1). Hvis en pasient får påvist meningeom skal all behandling med cyproteron, inkludert Zyrone, stoppes, som et forsiktighetsiltak.

Andre tilstander

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med familiær predisposisjon for denne tilstanden kan ha en forhøyet risiko for pankreatitt ved bruk av p-piller.

Selv om små økninger i blodtrykket er rapportert hos mange kvinner som bruker kombinasjonspiller eller Zyrone, er klinisk signifikante økninger sjeldne. Hvis imidlertid vedvarende klinisk relevant hypertensjon utvikles ved bruk av kombinasjonspiller, anbefales det at legen seponerer kombinasjonspillen og behandler hypertensjonen. Dersom normotensive verdier oppnås ved antihypertensiv behandling kan bruk av kombinasjonspiller gjenopptas når dette anses som hensiktsmessig.

Følgende tilstander har forekommet eller forverret seg i forbindelse med både graviditet og bruk av p-piller, men årsakssammenheng med bruk av p-piller er ikke bekreftet: epilepsi, gulsott og/eller kløe relatert til kolestase, gallesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otoskleroserelatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Ved akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjonen bør bruk av p-piller stoppes inntil leverfunksjonen er normalisert. Ved residiv av kolestatisk gulsott som tidligere har oppstått under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnshormoner, seponeres behandlingen.

Selv om p-piller kan påvirke perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ingenting som tyder på at det er nødvendig å endre doseringen hos diabetikere som bruker lavdose p-piller (med mindre enn 50 mikrogram etinyløstradiol). Pasienter med diabetes bør likevel overvåkes nøye ved bruk av p-piller.

Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært assosiert med bruk av kombinasjonspiller.

Kloasme kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner som har hatt kloasme under tidligere graviditet. Kvinner med predisposisjon for kloasme bør unngå soleksposering eller eksponering for ultrafiolett lys når de bruker p-piller.

Dersom kvinner med hirsutisme opplever en forverring av symptomer, bør årsakene (androgenproduserende tumor, enzymdefekter i binyrene) kartlegges ved differensialdiagnose.

Tilfeller av retinal trombose er rapportert ved bruk av p-piller. Bruk av p-piller skal seponeres ved uforklarlig delvis eller fullstendig synstap, debut av proptose eller diplopi, papillødem eller skade på netthinnens blodårer.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Zyrona inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Zyrona inneholder også sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase/isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Pasienter som behandles med Zyrona bør ikke bruke preparater/naturlegemidler som inneholder *Hypericum perforatum* (prikkerperikum) da samtidig administrering kan nedsette plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol. Dette kan resultere i nedsatt preventiv effekt, som igjen kan føre til gjennombruddsblødning eller uønsket graviditet (se pkt. 4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før behandling med Zyrona igangsettes eller gjenopptas skal det foretas en fullstendig anamnese (inkludert familieanamnese) og utføres en legeundersøkelse med tanke på kontraindikasjoner (pkt. 4.3) og advarsler (pkt. 4.4). Denne prosessen bør gjentas med jevne mellomrom. Jevnlige medisinske vurderinger er også viktige, ettersom kontraindikasjoner eller risikofaktorer kan oppstå første gang ved bruk av p-piller. Hvor ofte kvinnen bør komme til kontroll og hva slags undersøkelser som bør utføres avgjøres ut ifra normal praksis og tilpasses den enkelte kvinne, men bør generelt inkludere måling av blodtrykk og undersøkelse av bryst, mage og kjønnsorgan, inkl. celleprøve fra cervix.

Det bør opplyses om at p-piller ikke beskytter mot HIV-infeksjoner (AIDS) eller andre seksuelt overførbare sykdommer.

Korrekt bruk av kombinasjons-p-piller gir en feilfrekvens på ca. 1 % per år.

Redusert effekt

Effekten av kombinasjonspiller kan reduseres ved en uteglemt tablett (pkt. 4.2), brekninger (pkt. 4.2) eller samtidig bruk av andre legemidler (pkt. 4.5).

Redusert kontroll av menstruasjonssyklus

Uregelmessige blødninger (sporblødninger eller gjennombruddsblødninger) kan forekomme med p-piller, spesielt i løpet av de første månedene. En utredning av uregelmessige blødninger bør da først foretas etter en tilvenningsperiode på ca. 3 menstruasjonssykluser.

Dersom de uregelmessige blødningene vedvarer eller oppstår etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonelle årsaker vurderes og adekvate diagnostiske tiltak igangsettes for å utelukke malignitet eller graviditet. Dette kan inkludere en utskrapning.

Hos noen kvinner uteblir bortfallsblødningen i den tablettfrie perioden. Dersom p-pillene er tatt i henhold til anvisningene (pkt. 4.2), er det lite trolig at kvinnen er gravid. Hvis p-pillene imidlertid ikke er tatt i henhold til anvisningene før første uteblitte bortfallsblødning, eller dersom to bortfallsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før behandlingen med p-piller fortsetter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsinformasjonen for legemidlene som brukes samtidig skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner.

Effekter av andre legemidler på Zyrona

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer som kan resultere i økt clearance av kjønns hormoner, og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjon.

Enzyminduksjon kan allerede observeres etter noen dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon er generelt sett i løpet av få uker. Etter opphør av medikamentell behandling kan enzyminduksjon vedvare i ca 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode i tillegg til COC eller en annen prevensjonsmetode. Barrieremetoden bør brukes fra starten av samtidig legemiddelinntak til 28 dager etter avsluttet bruk.

Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter slutten av brettet med COC, skal neste brett påbegynnes uten det vanlige tablettfrie intervallet.

Langtidsbehandling

For kvinner som er under langvarig behandling med enzyminduserende virkestoffer, anbefaler ekspertene økt steroiddosering for prevensjonsmiddelet. Hvis det ikke er ønskelig med høydose prevensjonsmiddel, eller denne høye dosen viser seg å være utilfredsstillende eller usikker, f.eks. ved uregelmessige blødninger, bør det anbefales en annen prevensjonsmetode.

Substanser som gir økt clearance av COC (reduserer effekten av COC ved enzyminduksjon)

f.eks. fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamate, griseofulvin og preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (prikkperikum).

Legemidler med ulike effekter på clearance av COC

Samtidig administrering av COC med HIV/HCV-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Legemidler som reduserer clearance av COC (enzymhemmere)

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

Doser med etorikoksib på 60-120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med 1,4-1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

Effekter av Zyrona på andre legemidler

Orale prevensjonsmidler kan påvirke metabolismen av visse andre virkestoffer. Dermed kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene for disse.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Kvinner som bruker Zyrona skal derfor skifte til en annet type prevensjonsmiddel (f.eks. prevensjonsmidler som utelukkende inneholder gestagen eller et ikke-hormonell prevensjonsmiddel), i forkant av oppstart av behandling med kombinasjon av disse legemidler. Behandling med Zyrona kan gjenopptas 2 uker etter behandlingen med kombinasjon av disse legemidler er opphørt.

Laboratorietester

Bruk av kontraseptive steroider kan påvirke resultatet av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametre for lever-, tyroidea-, binyre- og nyrefunksjonen, plasmanivåer av (bærer)proteiner f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre for karbohydratmetabolismen og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Forandringene ligger vanligvis innenfor normalområdet.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet:

Bruk av Zyrona er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Graviditet må utelukkes før behandling med Zyrona igangsettes. Dersom graviditet oppstår under bruk av Zyrona, skal behandlingen seponeres umiddelbart. Dyrestudier har vist at administrering av cyproteronacetat i den fasen av embryogenesen da differensieringen av de ytre genitalia skjer, kan forårsake en feminisering av hannfoster. Det kan ikke utelukkes at administrering av Zyrona under graviditet kan forårsake feminisering av guttefoster.

Amming:

Bruk av Zyrona er også kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Cyproteronacetat og etinyløstradiol går over i morsmelken. Ca. 0,2 % av morsdosen med cyproteronacetat vil nå den nyfødte via morsmelken, tilsvarende en dose på ca. 1 µg/kg. I løpet av ammeperioden kan 0,02 % av den daglige morsdosen med etinyløstradiol overføres til barnet via morsmelken i slike mengder at det er sannsynlig at det ammende barnet påvirkes når terapeutiske doser av Zyrona gis til ammende kvinner. Bruk av Zyrona kan også redusere mengden og endre sammensetningen av melken.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Zyrona har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som oppstår hyppigst med Zyrona er kvalme, magesmerter, vektøkning, hodepine, depresjon, humørendringer, brystmerter, brystømhet. Disse forekommer hos ≥ 1 % av brukerne. Det er økt risiko for tromboembolisme hos alle kvinner som bruker Zyrona (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabellform

Organsystem (MedDRA)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Økt tendens til soppinfeksjon i skjeden
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner	Forverring av symptomer på arvelig og ervervet angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Væskeretensjon			
Psykiatriske lidelser	Forandringer i libido, nedstemthet/humør-svingninger			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, migrene			
Øyesykdommer			Intoleranse overfor kontaktlinser	
Karsykdommer			Tromboembolisme	Økt blodtrykk
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, brekninger og andre plager i mage-tarmkanalen		
Hud- og underhudssykdommer	Ulike hudplager (f.eks. utslett, erythema nodosum, erythema multiforme)	Urtikaria		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystspenninger, brystmerter, forstørrelse av bryster, sekresjon fra brystet		Forandringer i vaginal sekresjon	
Undersøkelser	Vektøkning		Vektnedgang	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som beskrevet i pkt. 4.4 "Advarsler og forsiktighetsregler":

- Venøse tromboemboliske lidelser

- Arterielle tromboemboliske lidelser
- Hypertensjon
- Leversvulster
- Forekomst eller forverring av tilstander der årsakssammenhengen med kombinasjons-p-piller ikke er sikker: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott
- Kloasme
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen som gjør det nødvendig å seponere bruk av kombinasjons-p-piller til leverfunksjonsmarkørene er normaliserte
- Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomene på angioødem

Hyppigheten av diagnostisert brystkreft er noe økt blant brukere av kombinasjons-p-piller. Da brystkreft forekommer sjeldent hos kvinner under 40 år, vil det økte antallet være lite sammenlignet med den generelle risikoen for brystkreft. Årsakssammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller er ikke kjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og/eller prevensjonssvikt kan skyldes interaksjoner av andre legemidler (enzyminduserende) med orale prevensjonsmidler (se pkt 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert alvorlige eller skadelige bivirkninger ved overdosering. Symptomer som kan opptre ved overdosering er kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan også forekomme hos jenter før menarke dersom de inntar legemidlet ved et uhell. Det finnes ingen antidot, og den videre behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiandrogener og østrogener, ATC-kode: G03H B01

Virkestoffet cyproteronacetat hemmer effekten av endogene androgener, som også produseres hos kvinner. Det er derfor mulig å behandle sykdommer der årsaken enten er en økt produksjon av androgener eller en spesiell overfølsomhet overfor disse hormonene.

Zyrona reduserer økt serumsekresjon av androgener, noe som er en viktig faktor for forekomsten av akne og seboré. Heling av akneutbrudd sees etter 3-4 måneders behandling. Det utpregede fete håret og den fete huden forsvinner vanligvis tidligere. Til kvinner som har milde former av hirsutisme og spesielt ved svak økning av ansiktshår; resultatet er ikke synlig før etter flere måneders bruk.

I tillegg til den antiandrogene effekten, har cyproteronacetat også en uttalt progestogen effekt.

Den preventive effekten av p-piller baseres på interaksjon av flere ulike mekanismer, der de viktigste er ovulasjonshemming og forandringer i cervixsekresjon. I tillegg til å beskytte mot graviditet og i tillegg til bivirkninger (se punkt 4.4 og 4.8) har prevensjon av kombinasjonstypen med

østrogen/progesteron positive egenskaper: syklusen blir mer regelmessig, menstruasjonen blir ofte mindre smertefull og blødningene ikke så kraftige. Sistnevnte kan føre til nedgang i forekomsten av jernmangel.

Meningeom

Basert på resultater fra en fransk epidemiologisk kohortstudie, er det sett en kumulativ dose-avhengig sammenheng mellom cyproteronacetat og meningeomer. Denne studien var basert på data fra det franske helseforsikringsfondet (CNAM) og inkluderte en gruppe på 253 777 kvinner som tok tabletter med 50 - 100 mg cyproteron. Insidensen av meningeomer behandlet med kirurgi eller strålebehandling ble sammenlignet hos kvinner som ble eksponert for en høy dose cyproteronacetat (kumulativ dose ≥ 3 g) og kvinner som ble eksponert for lave doser cyproteronacetat (kumulativ dose < 3 g). Det ble vist en kumulativ dose-respons-sammenheng.

Kumulativ dose med cyproteronacetat	Insidensrate (i pasientår)	HR _{adj} (95 % KI) ^a
Eksponert for lave doser (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Eksponert for ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12-36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36-60g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
> 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Justert i henhold til alder som tidsavhengig variabel og østrogen ved inklusjon

En kumulativ dose på 12 g kan for eksempel tilsvare ett års behandling med 50 mg/dag tatt 20 dager per måned.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cyproteronacetat

Absorpsjon

Cyproteronacetat absorberes raskt og fullstendig etter peroralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon på 15 ng/ml oppnås 1,6 timer etter inntak av en enkeltdose Zyrona.

Biotilgjengeligheten er cirka 88 %.

Distribusjon

Cyproteronacetat bindes i høy grad til serumalbumin. Bare 3,5 – 4 % av total serumkonsentrasjon forekommer som fritt steroid. Den etinyløstradiolinduserte økningen av kjønnsormonbindende globulin (SHBG) påvirker ikke cyproteronacetats serumproteinbinding. Tilsynelatende distribusjonsvolum av cyproteronacetat er ca. 986 ± 437 liter.

Biotransformasjon

Cyproteronacetat metaboliseres nesten fullstendig. Hovedmetabolitten i plasma er identifisert som 15β -OH-CPA, som dannes via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Serumclearance er ca. 3,6 ml/min/kg.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjonen av cyproteronacetat avtar i to trinn med halveringstider på henholdsvis ca. 0,8 timer og ca. 2,3 -3,3 dager. Cyproteronacetat utskilles delvis i uforandret form. Metabolittene utskilles i urin og galle i forholdet 1:2. Halveringstiden for metabolitter er ca. 1,8 døgn.

Steady state

Farmakokinetikken for cyproteronacetat påvirkes ikke av SHBG-nivåene. Ved daglig inntak øker serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol med en faktor på ca. 2,5, og steady state oppnås i løpet av den andre halvdelen av behandlingssyklusen.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig etter peroralt inntak. Maksimal serumkonsentrasjon på 71 pg/ml oppnås etter 1,6 timer. Under absorpsjon og first pass-effekt metaboliseres etinyløstradiol i stor grad, og dette resulterer i en gjennomsnittlig peroral biotilgjengelighet på ca. 45 % med store individuelle forskjeller på ca. 20-65 %.

Distribusjon

Etinyløstradiol bindes i høy grad uspesifikt til serumalbumin (ca. 98 %) og fører til en økning i SHBGs serumkonsentrasjon. Tilsynelatende distribusjonvolum er ca. 2,8 – 8,6 l/kg

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår presystemisk konjugering både i tynntarmens slimhinne og leveren. Etinyløstradiol metaboliseres primært via aromatisk hydroksylering, men det dannes flere ulike hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse forekommer både som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfater. Metabolsk clearance er ca. 2,3 – 7 ml/min/kg.

Etinyløstradiol er *in vitro* en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol avtar i to trinn med halveringstider på henholdsvis ca. 1 time og 10-20 timer. Etinyløstradiol utskilles ikke, men metabolittene av etinyløstradiol utskilles i urin og galle i forholdet 4:6. Halveringstiden for metabolitter er omtrent ett døgn.

Steady state

Steady state-serumnivå av etinyløstradiol oppnås etter cirka en uke, avhengig av den variable halveringstiden i den siste elimineringsfasen i serum og det daglige inntaket.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Embryotoksisitet/teratogenisitet

Administrering av cyproteronacetat og etinyløstradiol i kombinasjon forårsaket ingen embryotoksisitet eller misdannelser i reproduksjonstoksisitetsstudier på dyr. Derimot forekom det feminisering av hannfoster. Feminisering er ikke vist hos et begrenset antall gutter hvor mødrene fikk cyproteronacetat/etinyløstradiol under den kritiske perioden da de ytre genitalia differensieres.

Gentoksisitet og karsinogenisitet

Cyproteronacetat er ikke gentoksisk i konvensjonelle tester for mutagenisitet og kromosomale forandringer. Andre studier indikerer imidlertid at cyproteronacetat har gentoksisk potensiale, slik som kovalent binding til DNA og økt DNA-reparasjon i leverceller. I langtidskarsinogenisitetsstudier på mus og rotte induserte cyproteronacetat tumorer i lever, bryst og hypofyse ved terapeutiske doser. Den kliniske betydningen av den potensielle gentoksisiteten av cyproteronacetat og induseringen av tumorer i langtidsstudier er uklar. Hittil har epidemiologiske studier ikke vist noen økt risiko for levertumorer.

De gjennomførte studiene taler ikke imot bruk av Zyrona til mennesker; jfr. godkjente indikasjoner og anbefalt dosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon K25
Talkum
Magnesiumstearat

Drasjering
Sukrose
Makrogol 6000
Kalsiumkarbonat
Talkum
Glyserol 85%
Titandioksid (E171)
PovidonK90
Jernoksid gul (E 172)
Montanglykolvoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen. Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aluminium-blisterpakninger (kalenderblister): 1x21 og 3x21.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3415

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

21.10.2005/07.01.2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.11.2022