

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Syndi-35
2 mg + 0,035 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 miligramy octanu cyproteronu (*Cyproteroni acetat*) i 35 mikrogramów etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 29,115 mg laktozy jednowodnej oraz 19,637 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte, powlekane cukrem tabletki o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanego do ciężkiego trądziku (z łojotokiem lub bez niego) związanego z wrażliwością na androgeny i (lub) hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym.

Produkt leczniczy Syndi-35 powinien być stosowany w leczeniu trądziku wyłącznie wówczas, gdy zawiodły terapia miejscowa i ogólnoustrojowe leczenie antybiotykami.

Ponieważ produkt leczniczy Syndi-35 jest również hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.3).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować Syndi-35

Syndi-35 należy przyjmować regularnie, aby zapewnić skuteczne działanie oraz ochronę antykoncepcyjną. Należy przerwać stosowaną do tej pory antykoncepcję hormonalną. Sposób stosowania Syndi-35 jest podobny do sposobu stosowania większości doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego należy trzymać się tych samych zasad. Współczynnik zawadności dla prawidłowo stosowanych doustnych środków antykoncepcyjnych wynosi w przybliżeniu 1% w skali roku.

Nieregularne przyjmowanie Syndi-35 może prowadzić do krwawień śródcyklicznych oraz może spowodować pogorszenie działania terapeutycznego i skuteczności antykoncepcyjnej.

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy zaczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie to rozpoczyna się zwykle po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Syndi-35

- Brak antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

- Przejście z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, krążek dopochwowy lub system transdermalny)

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania Syndi-35 najlepiej w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w pierwszym dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub tabletek niezawierających substancji czynnych poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

W przypadku stosowanego uprzednio krążka dopochwowego lub systemu transdermalnego, zaleca się rozpocząć stosowanie Syndi-35 najlepiej w dniu usunięcia, ale nie później niż w dniu planowego ponownego ich zastosowania.

- Przejście z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tzw. minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść w dowolnym dniu cyklu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny - w dniu jego usunięcia, a jeśli wstrzyknięcia – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu leczniczego Syndi-35 można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w razie pominięcia dawki

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, pacjentka

powinna natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. pod żadnym pozorem nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami, w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o niej przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Kolejne opakowanie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po zakończeniu obecnie stosowanego – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy dwoma kolejnymi opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić pacjentce, aby zaprzestała przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania, zrobiła przerwę do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpoczęła nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie leku może nie być całkowite. W takiej sytuacji należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę tak szybko jak to możliwe. Tabletkę powinna być przyjęta nie później niż 12 godzin od godziny o której powinna być przyjęta pominięta tabletkę. Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie „Postępowanie w razie pominięcia dawki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z dodatkowego opakowania.

Czas trwania leczenia

Czas stosowania produktu leczniczego zależy od nasilenia objawów.

Pełna remisja trądziku spodziewana jest po kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia, ale w szczególnie ciężkich przypadkach potrzebne jest dłuższe leczenie zanim zaobserwuje się pełną korzyść z leczenia.

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

Zaleca się stosowanie produktu Syndi-35 jeszcze przez co najmniej 3-4 cykle po zadowalającym ustąpieniu objawów i niestosowanie produktu leczniczego Syndi-35 wyłącznie w celu antykoncepcji. Jeżeli wystąpi nawrót choroby, można wznowić leczenie produktem Syndi-35. W przypadku wznowienia stosowania produktu Syndi-35 (po 4 tygodniach lub dłuższej przerwie w stosowaniu tabletek) należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Syndi-35 jest wskazany do stosowania po wystąpieniu pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Syndi-35 nie jest wskazany po menopauzie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Syndi-35 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Syndi-35 nie było szczególnie badane u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność zmiany leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w przypadku wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania tych produktów, należy natychmiast przerwać ich przyjmowanie.

- Jednoczesne stosowanie z innym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym (patrz punkt 4.1).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dusznica bolesna i przemijający napad niedokrwienny).
- Aktualny lub przebyty udar mózgu.
- Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej bądź tętniczej (patrz punkt 4.4) takich jak:

- cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- ciężka dyslipoproteinemia.
- Dziedziczna lub nabyta predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, np. niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, oporność na aktywne białko C (APC, ang. Activated Protein C), hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Karmienie piersią.
- Oponiak lub oponiak w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Syndi-35 nie należy stosować u mężczyzn.

Produkt leczniczy Syndi-35 jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprawirem i rytonawirem, dazabuwirem, produktami leczniczymi zawierającymi glekaprawir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Doświadczenia kliniczne i epidemiologiczne w stosowaniu produktów złożonych zawierających estrogen i progestagen, jakim jest produkt leczniczy Syndi-35, bazują przeważnie na złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych. Dlatego też poniższe ostrzeżenia odnoszące się do stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych dotyczą również produktu leczniczego Syndi-35.

Produkt leczniczy Syndi-35 zawiera progestagen octan cyproteronu i estrogen etynyloestradiol i jest podawany przez 21 dni cyklu miesięczkowego. Produkt ten ma podobny skład do złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC).

Czas trwania leczenia

Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej 3 miesiące. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo oceniana przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.2).

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z niżej wymienionych stanów/czynników ryzyka, u każdej kobiety należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego Syndi-35 oraz omówić je z pacjentką przed podjęciem przez nią decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Syndi-35. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu Syndi-35.

Zaburzenia krążenia

Stosowanie produktu leczniczego Syndi-35 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji gdy produkt nie jest stosowany. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej żył jest największe w pierwszym

roku stosowania produktu leczniczego Syndi-35 u kobiet, które po raz pierwszy rozpoczynają stosowanie tego produktu oraz podczas ponownego rozpoczęcia stosowania lub zmiany doustnego środka antykoncepcyjnego po przerwie w stosowaniu tabletek trwającej przynajmniej miesiąc. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2%.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) jest 1,5 do 2-krotnie większe u kobiet stosujących produkt leczniczy Syndi-35 niż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (COCs, ang. *Combined Oral Contraceptives*) zawierające lewonorgestrel i może być ono porównywalne z ryzykiem związanym ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel / gestoden / drospirenon.

W grupie pacjentek stosujących produkt leczniczy Syndi-35 mogą być pacjentki, u których występuje z natury zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, takie jak to związane z zespołem policystycznych jajników.

Badania epidemiologiczne wykazały również związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (zawału mięśnia sercowego, przemijającego napadu niedokrwinnego).

U kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne zgłaszano występowanie niezwykle rzadko zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych.

Objawy żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowych lub udaru mózgu mogą obejmować nietypowy jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej; nagły silny ból w klatce piersiowej promieniujący bądź niepromieniujący do lewego ramienia; nagłą duszność; nagle pojawiający się kaszel; nietypowy, silny, długotrwały ból głowy; nagłą częściową lub całkowitą utratę wzroku; podwójne widzenie; niewyraźną mowę lub afazję; zawroty głowy; zapaść z drgawkami lub bez drgawek ogniskowych; nagłe osłabienie bądź silne zdrętwienie połowiczne lub w jednej części ciała; zaburzenia motoryczne; „ostry” brzuch.

Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

U kobiet, u których występuje wiele czynników ryzyka lub jeden poważny czynnik ryzyka, należy rozważyć możliwość kumulacji ryzyka zakrzepicy. Skumulowane ryzyko może być większe niż suma pojedynczych czynników ryzyka. Produkt leczniczy Syndi-35 nie powinien być zalecany w przypadku negatywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.3).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych są:

- wiek;
- palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 roku życia. Kobietom w wieku powyżej 35 roku życia zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt leczniczy Syndi-35);
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie w stosunkowo młodym wieku żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty;
- długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub rozległy uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie przyjmowania produktu przed upływem dwóch tygodni od powrotu do sprawności ruchowej. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowanie produktu Syndi-35 nie zostało odpowiednio wcześniej przerwane;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub udaru mózgu są:

- wiek;
- palenie tytoniu (ryzyko wzrasta dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet w wieku powyżej 35 roku życia. Kobiety w wieku powyżej 35 roku życia zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia, jeśli zamierzają stosować produkt leczniczy Syndi-35);
- dyslipoproteinemia;
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków;
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie w stosunkowo młodym wieku tętniczych zaburzeń zakrzepowych u rodzeństwa bądź rodziców). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.

Do innych stanów medycznych, które związane są ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu krążenia, zalicza się: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatą.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo - zatorowej w okresie połogu (informacje dotyczące „Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu Syndi-35 (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu Syndi-35.

Kobietom stosującym produkt leczniczy Syndi-35 należy szczególnie wyjaśnić konieczność skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie wystąpienia objawów zakrzepicy. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakrzepicy należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Syndi-35. Należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodnych kumaryny).

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak zachowania seksualne oraz m.in. zarażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (Relative Risk, RR=1,24) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory prowadziły te do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków wewnątrzbrzusznych. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku wewnątrzbrzusznego należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

Oponiak:

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich), związane ze stosowaniem cyproteronu octanu, zwłaszcza w dużych dawkach wynoszących 25 mg i więcej oraz przez dłuższy czas (patrz punkt 5.1). Jeśli u pacjentki wykryto oponiaka, leczenie produktami zawierającymi cyproteron, w tym produktem Syndi-35, musi być przerwane jako środek ostrożności.

Inne stany

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

U kobiet z hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne **lub Syndi-35** obserwowano niewielkie zwyżki ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia. Jeżeli, jednak podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd, związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, tocząc rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii

przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących nisko-dawkowe złożone doustne środki antykoncepcyjne (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, a pogorszeniem endogennej depresji, występowaniem padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U pacjentek z hirsutyzmem, u których ostatnio pojawiły się lub nasiliły objawy choroby, oceniając przyczynę konieczne jest wykonanie diagnostyki różnicowej (uwzględniając nowotwór wytwarzający androgeny czy defekt enzymów nadnerczowych).

Każda tabletki drażowana zawiera sacharozę i laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Syndi-35 należy zebrać dokładny wywiad lekarski oraz przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe, które należy okresowo powtarzać, uwzględniając przeciwwskazania i ostrzeżenia. Należy wykluczyć ciążę. Okresowe badanie lekarskie jest istotne z uwagi na przeciwwskazania (np. przemijające napady niedokrwienne itd.) lub czynniki ryzyka (np. zakrzepica żył lub tętnic w wywiadzie rodzinnym), które mogą po raz pierwszy wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Syndi-35. Częstość i rodzaj przeprowadzanych badań należy dobierać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania. Badanie powinno również obejmować pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie piersi, brzucha i narządu rodowego, w tym badanie cytologiczne wymazu z szyjki macicy.

Należy poinformować kobietę, że produkty takie jak Syndi-35 nie stanowią zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność antykoncepcyjna produktu Syndi-35 może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich doustnych złożonych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progestageny mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może być konieczne także wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu

tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mogą występować interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych, co może powodować krwawienia i (lub) nieskuteczność antykoncepcji. Kobiety leczone którymkolwiek z niżej wymienionych produktów powinny tymczasowo stosować – oprócz produktu leczniczego Syndi-35 – mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas jednoczesnego przyjmowania tych produktów leczniczych oraz przez 28 dni po zakończeniu przyjmowania powinna być stosowana równocześnie mechaniczna metoda antykoncepcji.

Jeśli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji przekracza okres przyjmowania tabletek Syndi-35, kolejne opakowanie należy rozpocząć natychmiast, nie robiąc przerwy w stosowaniu produktu leczniczego.

Produkty zwiększające klirens Syndi-35 (zmniejszające skuteczność Syndi-35 poprzez indukcję enzymów)

Fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*].

Produkty wywierające zróżnicowany wpływ na klirens Syndi-35

Równoczesne stosowanie Syndi-35 z inhibitorami proteazy HIV/HCV lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Wpływ produktów zawierających estrogen/progestagen na inne produkty lecznicze

Produkty zawierające estrogen/progestagen, takie jak Syndi-35, mogą wpływać na metabolizm innych leków, których stężenie w osoczu i tkankach może się zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprawirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprawirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprawirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Z tego względu pacjentki stosujące Syndi-35 powinny przejść na stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia takim połączeniem leków. Można wznowić stosowanie leku Syndi-35 około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie produktów leczniczych takich jak Syndi-35 może wpływać na wyniki niektórych badań

laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Syndi-35 u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Syndi-35, należy natychmiast przerwać jego stosowanie (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Syndi-35 jest także przeciwwskazane w okresie laktacji. Cyproteronu octan przenika do mleka matki. Noworodek otrzymuje z mlekiem matki około 0,2% przyjętej przez nią dawki, co odpowiada około 1 µg/kg mc. W czasie ustabilizowanej laktacji, 0,02% dobowej dawki etynyloestradiolu przyjmowanej przez matkę może przenikać z mlekiem matki do organizmu noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano wpływu produktu leczniczego Syndi-35 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane opisane u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne; w przypadku tych działań niepożądanych nie potwierdzono ani nie wykluczono związku przyczynowo-skutkowego*.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia naczyniowe			choroba zakrzepowo-zatorowa	zwiększenie ciśnienia krwi
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	zaostrzenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego

Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenia masy ciała	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena		
Zaburzenia psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, tkliwość piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	

*Do opisu poszczególnych reakcji przedstawiono najbardziej odpowiednią wersję terminów MedDRA (wersja 12.0). Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je także wziąć pod uwagę.

Istnieje zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej u wszystkich kobiet stosujących produkt leczniczy Syndi-35 (patrz punkt 4.4).

Następujące ciężkie działania niepożądane zgłaszano u pacjentek stosujących octan cyproteronu połączony z etynyloestradiolem, które zostały opisane w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- incydenty naczyniowo-mózgowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- hipertrójglicerydemia;
- zmiany tolerancji glukozy i wpływ na insulinooporność;
- guzy wątroby (łagodne i złośliwe);
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostuda;
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny egzogenne mogą spowodować wystąpienie lub zaostrzenie jego objawów;
- pojawienie się lub pogorszenie stanów, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie został potwierdzony: żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, kamień żółciowy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza, choroba Leśniowskiego–Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat to liczba dodatkowych rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany. Dodatkowe informacje zostały wymienione w punktach 4.3 „Przeciwwskazania” oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiej depresji u pacjentek stosujących octan cyproteronu połączony z etynyloestradiolem, jednakże nie dowiedziono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem depresji i stosowaniem octanu cyproteronu połączonego z etynyloestradiolem.

Obserwowano zmiany tolerancji glukozy oraz wpływ na insulinooporność u pacjentek stosujących

złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.4.)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Antyandrogeny; Antyandrogeny i estrogeny; Cyproteron i estrogen, kod ATC: G03HB01.

Przywłosowy gruczoł łojowy, zawierający gruczoł łojowy i mieszek włosowy, jest elementem skóry wrażliwym na androgeny. Stany kliniczne takie jak: trądzik czy łojotok są spowodowane zmianami w tym gruczole, które to zmiany mogą być wynikiem zwiększonej wrażliwości lub zwiększonego stężenia androgenów w osoczu. Obydwie substancje czynne zawarte w produkcie leczniczym Syndi-35 mają korzystny wpływ na stany nadmiernej androgenizacji: cyproteronu octan jest kompetycyjnym antagonistą receptora androgenowego, hamuje syntezę androgenów w komórkach docelowych oraz dzięki swoim właściwościom antygonadotropowym zmniejsza stężenie androgenów we krwi. Działanie antygonadotropowe jest wzmocnione przez etynyloestradiol, który zwiększa syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w osoczu. To powoduje zmniejszenie ilości krążących wolnych, niezwiązanych z białkami androgenów.

Wyleczenie istniejących wykwitów trądzikowych następuje po około 3-4 miesiącach leczenia produktem leczniczym Syndi-35. Nadmierne przetłuszczanie się włosów i skóry ustępuje wcześniej. Zmniejsza się również często towarzyszące łojotokowi wypadanie włosów. U kobiet z łagodną postacią hirsutyizmu oraz, w szczególności, z niewielkim owłosieniem twarzy, skutki leczenia widoczne są po kilku miesiącach stosowania produktu.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Syndi-35 oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Dodatkowo, oprócz działania antykoncepcyjnego, produkty złożone zawierające estrogeny i progestageny mają, poza właściwościami negatywnymi (patrz punkt 4.4) również właściwości pozytywne, które mogą być przydatne podczas podejmowania decyzji o wyborze metody antykoncepcji. Cykl jest bardziej regularny, bóle towarzyszące krwawieniu są często łagodniejsze, a krwawienie mniej obfite. Te czynniki mogą w rezultacie zmniejszyć częstość występowania niedoborów żelaza.

Oponiak

Na podstawie wyników francuskiego, epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależność między skumulowaną dawką cyproteronu octanu i występowaniem oponiaka. Badanie opierało się na danych francuskiego, narodowego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (CNAM) i obejmowało populację 253 777 kobiet stosujących 50-100 mg cyproteronu octanu w postaci tabletek.

Częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub z zastosowaniem radioterapii porównano u kobiet narażonych na duże dawki cyproteronu octanu (dawka skumulowana ≥ 3 g) i kobiet narażonych w mniejszym stopniu na cyproteronu octan (dawka skumulowana < 3 g). Wykazano związek między skumulowaną dawką a występowaniem oponiaka.

Skumulowana dawka cyproteronu octanu	Współczynnik częstości (pacjentolata)	HRkor (95% CI) ^a
Niewielka ekspozycja (< 3 g)	4,5/100 000	Ref.
Ekspozycja ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
ponad 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

a Skorygowany w oparciu o wiek jako zmienną zależną od czasu i estrogen w chwili włączenia

Na przykład skumulowana dawka 12 g może odpowiadać rocznemu leczeniu z zastosowaniem dawki 50 mg/dobę przez 20 dni każdego miesiąca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyproteronu octan

Wchłanianie

Cyproteronu octan podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie leku w surowicy krwi występuje po około 1,6 godziny i wynosi 15 ng/ml. Dostępność biologiczna cyproteronu octanu wynosi około 88%.

Dystrybucja

Cyproteronu octan prawie wyłącznie wiąże się z albuminami. Tylko 3,5-4,0% całkowitego stężenia leku w osoczu występuje w postaci niezwiązanej z białkami. Zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony płciowe (SHBG) wywołane działaniem etynyloestradiolu nie wpływa na wiązanie cyproteronu octanu z białkami osocza. Pozorna objętość dystrybucji cyproteronu octanu wynosi 986 ± 437 l.

Metabolizm

Cyproteronu octan jest prawie całkowicie metabolizowany. Głównym metabolitem w osoczu jest 15β -OH-CPA, w którego powstaniu bierze udział enzym CYP3A4 cytochromu P450. Klirens cyproteronu octanu wynosi 3,6 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie cyproteronu octanu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 0,8 godziny i około 2,3-3,3 dni. Cyproteronu octan częściowo jest wydalany w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydanych z moczem do wydanych z żółcią wynosi 1:2 z okresem półtrwania wynoszącym około 1,8 dnia.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę cyproteronu octanu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu raz na dobę jego stężenie we krwi zwiększa się około 2,5-krotnie i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie we krwi wynosi około 71 pg/ml i występuje w ciągu 1,6 godziny. Etynyloestradiol jest metabolizowany

podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Średnia dostępność biologiczna wynosi około 45% i wykazuje dużą zmienność osobniczą - około 20-65%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%) lecz niespecyficznie związany z albuminami i wpływa na zwiększenie stężenia SHBG. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8-8,6 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedogólnoustrojowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstałe metylowe i hydroksylowe metabolity występują w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany, siarczany). Klirens wynosi około 2,3-7,0 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu we krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin. Lek jest wydalany wyłącznie w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów etynyloestradiolu wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 4:6 z okresem półtrwania wynoszącym około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu leczenia kiedy stężenie leku w surowicy jest o 60% większe w porównaniu z dawką jednorazową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etynyloestradiol

Profil toksykologiczny etynyloestradiolu jest dobrze znany. Nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt, które wносиłyby dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania poza tymi, które już zostały wymienione w innych częściach charakterystyki produktu leczniczego.

Cyproteronu octan

Toksyczność ogólna

Podczas badań przedklinicznych po wielokrotnym podaniu doustnym, nie zaobserwowano żadnych działań, które mogłyby wskazywać na ryzyko związane ze stosowaniem produktu u ludzi.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Badania w kierunku embriotoksyczności substancji czynnych w skojarzeniu w okresie organogenezy przed wykształceniem się zewnętrznych organów płciowych, nie wskazują na teratogenne działanie związku. Podanie cyproteronu octanu w czasie wrażliwej na wpływ hormonów fazy różnicowania się organów płciowych może prowadzić do feminizacji płodów męskich. Obserwacja narodzonych samców narażonych na cyproteronu octan w łonie samicy nie wykazała oznak feminizacji. Pomimo to stosowanie produktu Syndi-35 w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Testy przesiewowe nie wykazały działania genotoksycznego cyproteronu octanu. Jednakże dalsze testy pokazały, że w izolowanych komórkach wątroby szczurów i małp, jak również w świeżo izolowanych ludzkich hepatocytach cyproteronu octan powodował powstawanie mostków w strukturze DNA (jednocześnie zwiększając aktywność naprawczą DNA), natomiast takie nieprawidłowe mostki DNA w komórkach wątroby psów występowały niezwykle rzadko.

Mostki w strukturze DNA występowały po podaniu systemowym, w dawkach terapeutycznych. W badaniach w warunkach *in vivo* po stosowaniu cyproteronu octanu stwierdzono zwiększenie liczby ogniskowych, potencjalnie przednowotworowych zmian w wątrobie, w których stężenie enzymów

było zmienione u samic szczurów oraz zwiększenie częstości mutacji genu bakteryjnego u transgenicznych szczurów, którym wprowadzono ten gen w celu oceny jego podatności na mutację.

Doświadczenia kliniczne i badania epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonej liczby przypadków nowotworów wątroby u ludzi. Nie wykazano ani toksycznego działania octanu cyproteronu na powstawanie nowotworów u gryzoni ani jego potencjalnych właściwości genotoksycznych.

Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą promować szybszy wzrost guzów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Dostępne wyniki badań wskazują, że produkt leczniczy Syndi-35 stosowany zgodnie ze wskazaniami i według zalecanego dawkowania jest bezpieczny dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K25
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka

Sacharoza
Wapnia węglan
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Powidon K 90
Makrogol 6000
Glicerol 85%
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk montanoglikolowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium lub blister PVC/PVDC/Aluminium po 21 tabletek każdy.
W tekturowym pudełku znajduje się 1 lub 3 blistry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o., ul. Koszykowa 65, 00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12690

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.02.2007

Data przedłużenia pozwolenia: 19.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24/10/2022