

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyclacur®  
(Estradiol valerate + Norgestrel)

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyclacur®

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε λευκό δισκίο περιέχει 2,0 mg βαλεριανικής οιστραδιόλης.

Κάθε δισκίο χρώματος ανοιχτού καφέ περιέχει 2,0 mg βαλεριανικής οιστραδιόλης και 0,5 mg νοργεστρέλης.

Για κατάλογο των εκδόχων, δείτε την ενότητα 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης σε νέες γυναίκες, καθώς και για χρήση στην περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο όταν υπάρχουν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, που οφείλονται σε ανεπαρκή ορμονική έκκριση των ωοθηκών. Δεν συνιστάται για θεραπεία υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε γυναίκες με τακτική εμμηνορρυσία η λήψη του Cyclacur® αρχίζει την 5η ημέρα της εμμηνορρυσίας (1η ημέρα αιμορραγίας = 1η ημέρα του κύκλου).

Ασθενείς με αμηνόρροια, ή οι οποίες έχουν αιμορραγίες σε άτακτα χρονικά διαστήματα, μπορούν να αρχίσουν αμέσως τη λήψη του Cyclacur®, αφού αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη (βλέπε και 4.6 «Κύηση και γαλουχία»).

Γυναίκες που αλλάζουν από σχήμα κυκλικής ή συνεχούς συνδυασμένης διαδοχικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να αρχίσουν την πρώτη ημέρα μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου σχήματος.

- *Δοσολογία*

Τις πρώτες 11 ημέρες λαμβάνεται από ένα λευκό δισκίο. Στη συνέχεια, επί 10 ημέρες λαμβάνεται από ένα δισκίο χρώματος ανοιχτού καφέ. Μετά τις 21 ημέρες λήψης των δισκίων ακολουθεί διάλειμμα 7 ημερών, κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

- *Χορήγηση*

Κάθε συσκευασία καλύπτει θεραπεία 21 ημερών. Η νέα συσκευασία Cyclacur® αρχίζει μετά από 7 ημέρες, την ίδια ημέρα της εβδομάδας όπως και η προηγούμενη.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με λίγο νερό.

Ανάλογα με το ποια ημέρα ξεκινάτε τη λήψη των δισκίων επικολλήστε και το αντίστοιχο αυτοκόλλητο στο πάνω μέρος της συσκευασίας όπου αναγράφεται το «Επικολλήστε εδώ το ημερολογιακό αυτοκόλλητο» (π.χ. αν η πρώτη ημέρα λήψης των δισκίων είναι η Πέμπτη, θα πρέπει να επιλέξετε την αυτοκόλλητη λωρίδα που ξεκινάει με την ημέρα «Πεμ»). Ξεκινάτε από το δισκίο που βρίσκεται ακριβώς κάτω από τη λέξη «Αρχή» (δισκίο 1). Στη συνέχεια, λαμβάνετε ένα δισκίο την ημέρα ακολουθώντας την πορεία των βελών,

Η ώρα της λήψης δεν έχει σημασία, θα πρέπει όμως αφού επιλεγεί η ώρα, η λήψη του δισκίου να γίνεται κάθε μέρα την ίδια ώρα. Εάν ξεχαστεί το καθημερινό χάπι στη συνηθισμένη ώρα, πρέπει η λήψη να γίνει μέσα στις επόμενες 12 – 24 ώρες. Εάν η λήψη των δισκίων διακοπεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι πιθανόν να εμφανιστεί αιμορραγία εκ διαφυγής.

Κατά το διάστημα της 7ήμερης διακοπής λήψης των δισκίων εμφανίζεται αιμορραγία εκ διακοπής, συνήθως μερικές ημέρες μετά τη λήψη του τελευταίου δισκίου.

### 4.3 Αντενδείξεις

Οι ασθενείς δεν πρέπει να αρχίζουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όταν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις, τότε πρέπει να διακόπτεται άμεσα η λήψη των δισκίων.

- Γνωστός καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού.
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξης οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου).
- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα.
- Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία ενδομητρίου.
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή παρούσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές.
- Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Πορφυρία

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Cyclacur® δεν είναι αντισυλληπτικό.

Εφόσον χρειάζεται να ληφθούν αντισυλληπτικά μέτρα, τότε πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι (με εξαίρεση την ημερολογιακή μέθοδο κατά

Κnaus-Ogino και τη μέθοδο μετρήσεως της βασικής θερμοκρασίας). Εάν υπάρξει υποψία κύησης κατά τη διάρκεια λήψης του Cyclacur®, τότε η λήψη των δισκίων πρέπει να διακοπεί μέχρι την αποσαφήνιση της κατάστασης.

Η ΘΟΥ πρέπει να ξεκινά μόνο για συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, για τους κινδύνους και τα οφέλη πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση, τουλάχιστον κάθε χρόνο και η ΘΟΥ πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

### **Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση**

- Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη της ΘΟΥ θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της πυέλου και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό και με βάση τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιές μεταβολές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους ή τη νοσοκόμα τους (βλέπε «Καρκίνος του Μαστού» παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

### **Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση**

- Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις ή έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cyclacur:
  - Λειομύωμα (ινομύματα μήτρας) ή ενδομητρίωση
  - Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
  - Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. καρκίνος μαστού σε 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς.
  - Υπέρταση
  - Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα ήπατος)
  - Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές.
  - Χολολιθίαση
  - Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
  - Συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος
  - Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)

- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

#### **Λόγοι για άμεση διακοπή της θεραπείας:**

**Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διαπιστωθεί κάποια αντένδειξη και στις παρακάτω περιπτώσεις:**

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Νέα εμφάνιση κεφαλαλγίας ημικρανικού τύπου
- Εγκυμοσύνη

#### **Υπερπλασία ενδομητρίου**

- Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα (βλ. κεφάλαιο 4.8). Η προσθήκη προγεσταγόνου για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο.
- Αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά από κάποιο χρόνο θεραπείας, ή συνεχίζεται αφού διακοπεί η θεραπεία, θα πρέπει να γίνεται έρευνα για να βρεθεί η αιτία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

#### **Καρκίνος του μαστού**

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, τη μελέτη “Women’s Health Initiative (WHI)”, και σε επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης “Million Women Study (MWS)” αναφέρθηκε ότι στις γυναίκες, που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια (βλ. κεφάλαιο 4.8) παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού.

Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη MWS ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα ιππείου προέλευσης [conjugated equine estrogens (CEE)] ή την οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο, είτε διαδοχικά είτε συνεχόμενα, και ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπήρχαν ενδείξεις διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ των διαφόρων τρόπων χορήγησης.

Στη μελέτη WHI, η συνεχόμενη χρήση προϊόντος συνδυασμένου συζευγμένου οιστρογόνου ιππείου προέλευσης και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (CEE + MPA), συσχετίσθηκε με καρκίνους του μαστού που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερου μεγέθους και παρουσίαζαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η ΘΟΥ, ιδιαίτερα η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα στις εικόνες της μαστογραφίας, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

### **Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος**

Η ΘΟΥ σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο στις χρήστριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Για τις μη-χρήστριες ΘΟΥ υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ΦΘΕΝ που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (βέλτιστη εκτίμηση=4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (βέλτιστη εκτίμηση=9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι πιθανότερη κατά τον πρώτο χρόνο της ΘΟΥ παρά αργότερα.

- Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ}>30\text{kg/m}^2$ ) και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισσών στη θρομβοεμβολική νόσο.
- Οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν

αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Το ατομικό ή το επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να ερευνάται ώστε να αποκλειστεί η θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς πρέπει να θεωρείται ως αντενδεικνυόμενη. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τη ΘΟΥ.

- Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά το χειρουργείο. Όπου παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.
- Αν εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

### **Στεφανιαία νόσος (CAD)**

- Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE+MPA δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες [η WHI και η HERS δηλ. η μελέτη Καρδιάς και Θεραπείας Υποκατάστασης με Οιστρογόνα/Προγεστερόνη (Heart and Estrogens/progestin Replacement therapy)] έχουν δείξει πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και όχι συνολικό όφελος. Για άλλα προϊόντα ΘΟΥ υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα από τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την επίδρασή τους ως προς την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα ισχύουν επίσης και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

### **Εγκεφαλικό επεισόδιο**

- Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) έδειξε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE και MPA. Για γυναίκες που δε χρησιμοποιούν ΘΟΥ, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι για γυναίκες που χρησιμοποιούν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση =1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση =4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Είναι άγνωστο αν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος ισχύει και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

### **Καρκίνος των ωοθηκών**

- Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5 έως 10 χρόνια) χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα σε γυναίκες μετά από υστερεκτομή έχει συσχετιστεί σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Δεν είναι βέβαιο αν η μακροχρόνια συνδυασμένη ΘΟΥ αντιπροσωπεύει διαφορετική πιθανότητα κινδύνου από τα προϊόντα μόνο με οιστρογόνα.

### **Άλλες καταστάσεις**

- Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς αναμένεται αύξηση των επιπέδων κυκλοφορούντων δραστικών συστατικών του Cyclocur.
- Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια οιστρογονικής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG) προκαλώντας αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυροειδικής ορμόνης, όπως αυτή μετράται δια του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), τα επίπεδα T4 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο ή χρωματογραφικά) ή τα επίπεδα T3 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο). Το κλάσμα πρόσληψης T3 μειώνεται, αντικατοπτρίζοντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στο πλάσμα π.χ. η σφαιρίνη που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG), η σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) προκαλώντας αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των ορμονών του φύλου αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικών ενεργών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγειοτασίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

- Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI σχετικά με αύξηση κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν να χρησιμοποιούν συνεχώς συνδυασμένα CEE και MPA από την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό αν τα ευρήματα ισχύουν για νεώτερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ορμονική αντισύλληψη πρέπει να σταματά όταν ξεκινά η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η ασθενής πρέπει να χρησιμοποιεί μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους, εφόσον αυτό απαιτείται.

- Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο Cyclacur

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων [και των προγεσταγόνων] μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντι-λοιμώδη (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη), που ως γνωστό επάγουν τα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων ένζυμα, και πιο συγκεκριμένα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη παρόλο που είναι γνωστά ως ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων [και των προγεσταγόνων].

Από κλινική άποψη, ο αυξημένος μεταβολισμός οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και αλλαγές στο αιμορραγικό προφίλ της μήτρας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης κατά την ταυτόχρονη χρήση συγκεκριμένων αντιβιοτικών (π.χ. πενικιλίνες και τετρακυκλίνη).

Ουσίες οι οποίες υφίστανται σημαντική σύζευξη (π.χ. παρακεταμόλη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης, μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του συστήματος σύζευξης κατά τη διάρκεια της απορρόφησης.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η ανάγκη σε από του στόματος αντιδιαβητικά ή ινσουλίνη μπορεί να μεταβληθεί ως αποτέλεσμα της επίδρασης στην ανοχή της γλυκόζης.

- Αλληλεπίδραση με οινόπνευμα

Οξεία λήψη οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της χρήσης της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης στην κυκλοφορία

- Εργαστηριακοί έλεγχοι

Η χρήση των στεροειδών του φύλου μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων που περιλαμβάνουν τις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, των νεφρικών



λειτουργιών, των επιπέδων στο πλάσμα των δεσμευτικών πρωτεϊνών π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοειδή και τα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων και τις παραμέτρους πήξης του αίματος και ινωδόλυσης. Γενικώς οι μεταβολές που παρατηρούνται παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Το Cyclacur δεν ενδείκνυται κατά την κύηση. Αν προκύψει κύηση κατά την φαρμακευτική αγωγή με το Cyclacur η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Για το Cyclacur δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για κυήσεις όπου υπήρξε έκθεση στο προϊόν.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή.

Τα αποτελέσματα από την πλειονότητα των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών μελετών, που σχετίζονται με ακούσια έκθεση του εμβρύου σε συνδυασμούς οιστρογόνων με άλλα προγεσταγόνα δεν δείχνουν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική επίδραση.

Γαλουχία

Το Cyclacur δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στο λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση», οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από τη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με διάφορα σκευάσματα.

- *Σύστημα αναπαραγωγής και παθήσεις του μαστού*

μεταβολές στην εμμηνορρυσία και μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία εκ διαφυγής, κηλίδες αίματος (οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας εξαφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της θεραπείας), δυσμηνόρροια, μεταβολές στις κολπικές εκκρίσεις, συμπτώματα όμοια με εκείνα του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, πόνος στους μαστούς, ευαισθησία ή διόγκωση των μαστών.

- *Γαστρεντερικές διαταραχές*

δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, αύξηση της γ-GT.

- *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

κεφαλαλγία, ημικρανία, ζάλη, άγχος/συμπτώματα κατάθλιψης, κόπωση.

- *Διάφορα*

αίσθημα παλμών, οίδημα, μυϊκές κράμπες, μεταβολές του σωματικού βάρους, αυξημένη όρεξη, μεταβολές της libido, διαταραχές στην όραση, δυσανεξία στους φακούς επαφής, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μυκητιασική στοματίτιδα.

- *Καρκίνος μαστού*

Σύμφωνα με δεδομένα από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη WHI, ο συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνει όσο παρατείνεται η διάρκεια της χρήσης της ΘΟΥ σε άτομα που λαμβάνουν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που την έλαβαν πρόσφατα.

Για τη ΘΟΥ με χορήγηση μόνο οιστρογόνων, οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου [relative risk (RR)] από μία εκ νέου ανάλυση των αρχικών δεδομένων από 51 επιδημιολογικές μελέτες (στις οποίες >80% από τα άτομα που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ έλαβαν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα) και από την επιδημιολογική μελέτη MWS είναι παρόμοιες με RR 1,35 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 - 1,49) και 1,30 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 - 1,49) αντίστοιχα.

Για τη ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με χορήγηση μόνο οιστρογόνων.

Στην MWS αναφέρθηκε ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ, η χρήση ΘΟΥ με συνδυασμό διαφόρων τύπων οιστρογόνου-προγεσταγόνου συσχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (RR = 2,00 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,88 – 2,12) από τη χρήση μόνο οιστρογόνων (RR = 1,30 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης : 1,21 – 1,40) ή τη χρήση τιμπολόνης (RR = 1,45 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,25 – 1,68).

Στη μελέτη WHI αναφέρθηκε εκτίμηση του κινδύνου με 1,24 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,01 – 1,54) μετά από 5,6 χρόνια χρήσης ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλες τις γυναίκες που την έλαβαν έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι, που υπολογίσθηκαν στις μελέτες MWS και WHI παρατίθενται παρακάτω:

Στην MWS εκτιμήθηκε, με βάση τη γνωστή μέση επίπτωση του καρκίνου του μαστού στις ανεπτυγμένες χώρες, ότι:

- Περίπου σε 32 στις 1000 γυναίκες, που δεν χρησιμοποιούσαν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού μεταξύ της ηλικίας των 50 και των 64 ετών.
- Για κάθε 1000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που χρησιμοποίησαν πρόσφατα, ο αριθμός των επιπλέον περιστατικών κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου θα είναι:
  - Για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν θεραπεία υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα
    - Από 0 έως 3 (βέλτιστη εκτίμηση=1,5) για 5ετή χρήση

- Από 3 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=5) για 10ετή χρήση
- Για γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων,
  - Από 5 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=6) για 5ετή χρήση
  - Από 18 έως 20 (βέλτιστη εκτίμηση=19) για 10ετή χρήση

Στη μελέτη WHI εκτιμήθηκε ότι μετά από 5,6 χρόνια παρακολούθησης γυναικών, ηλικίας από 50 έως 79 ετών, θα παρουσιασθούν 8 επιπλέον περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού τα οποία θεωρείται ότι οφείλονται σε ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων - προγεσταγόνων (CEE+MPA) ανά 10.000 χρόνια γυναικών.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς από τα δεδομένα της μελέτης, εκτιμάται ότι:

- Για 1000 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναμένεται να διαγνωσθούν περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού σε 5 χρόνια.
- Για 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων + προγεσταγόνων (CEE + MPA), ο αριθμός επιπλέον περιστατικών αναμένεται να είναι από 0 έως 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) για 5ετή χρήση.

Ο αριθμός επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ είναι γενικά παρόμοιος μεταξύ των γυναικών που ξεκινούν ΘΟΥ ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ της ηλικίας των 45 και των 65 ετών) (βλ. κεφάλαιο 4.4)

#### Καρκίνος του ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος για υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει όσο παρατείνεται η χρήση ορμονοθεραπείας μόνο με οιστρογόνα. Σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, η βέλτιστη εκτίμηση του κινδύνου είναι ότι σε 5 για κάθε 1000 γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του ενδομητρίου μεταξύ των 50 και των 65 ετών. Ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και της δόσης οιστρογόνων, η αναφερόμενη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία με χορήγηση μόνο οιστρογόνων είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ. Με την προσθήκη προγεσταγόνου σε μονοθεραπεία οιστρογόνων μειώνεται σημαντικά ο αυξημένος αυτός κίνδυνος.

Έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία οιστρογόνων / προγεσταγόνων:

- Οιστρογονοεξαρτώμενα καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου.
- Η θρομβοεμβολική νόσος, π.χ. εν των βάθει θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων ή της πυέλου και πνευμονική εμβολή είναι περισσότερο συνηθισμένη στις γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ από ότι σε αυτές που δε λαμβάνουν. Για επιπλέον πληροφορίες, βλέπε τις παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

- Έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Νόσος της χοληδόχου κύστης.
- Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα και αγγειακή πορφύρα.

Πιθανή άνοια (βλέπε κεφάλαιο 4.4)

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας δείχνουν ότι, ακόμη και σε περίπτωση εκ λάθους λήψης πολλαπλάσιας της θεραπευτικής δόσης, δεν αναμένεται κίνδυνος οξείας τοξικότητας.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Προγεσταγόνα και οιστρογόνα, σταθερός συνδυασμός, κωδικός ATC G03F A10

Το οιστρογόνο που περιέχεται στο Cyclacur® είναι η βαλεριανική οιστραδιόλη, ένα προφάρμακο της φυσικής 17β-οιστραδιόλης και είναι χημικά και βιολογικά όμοια με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη. Υποκαθιστά την έλλειψη παραγωγής οιστρογόνων στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τα οιστρογόνα προλαμβάνουν την οστική απώλεια που ακολουθεί την εμμηνόπαυση ή την ωθηκεκτομή.

Σε γυναίκες με άθικτη μήτρα και εφόσον το σκεύασμα λαμβάνεται συστηματικά, η σύνθεση και το δοσολογικό σχήμα του Cyclacur®, το οποίο περιέχει τις 11 πρώτες ημέρες μόνο οιστρογόνο, τις επόμενες 10 ημέρες ένα συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου και στη συνέχεια 7 ημέρες χωρίς λήψη δισκίων, έχουν ως αποτέλεσμα έναν καταμήνιο κύκλο που αντιστοιχεί σε φυσιολογικές συνθήκες.

Με το Cyclacur® δεν αναστέλλεται η ωορρηξία και η ενδογενής παραγωγή ορμονών επηρεάζεται ελάχιστα. Το σκεύασμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νέες γυναίκες για τη δημιουργία και τη ρύθμιση του κύκλου, καθώς επίσης σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για την αντιμετώπιση της μη φυσιολογικής κοιλιακής αιμορραγίας.

Κατά τη διάρκεια του κλιμακτηρίου, η μείωση και τελικά η παύση της έκκρισης οιστραδιόλης από τις ωθήκες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αστάθεια της ρύθμισης της θερμοκρασίας, προκαλώντας εξάψεις που σχετίζονται με διαταραχές του ύπνου και υπερβολικές εφιδρώσεις, καθώς επίσης ατροφία στο ουροποιογεννητικό σύστημα με συμπτώματα όπως ξηρότητα του κόλπου, δυσπαρεούνια και ακράτεια ούρων. Ως μέρος του κλιμακτηριακού συνδρόμου αναφέρονται λιγότερο ειδικά, αλλά συχνά συμπτώματα όπως αγγειακά ενοχλήματα, αίσθημα παλμών, νευρικότητα, έλλειψη ενέργειας και ικανότητας συγκέντρωσης, διαταραχή της μνήμης, απώλεια της libido και πόνοι στις αρθρώσεις και στους μύες. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ανακουφίζει από πολλά από αυτά τα συμπτώματα της έλλειψης οιστρογόνων στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης που περιέχει κατάλληλη δόση οιστρογόνου, όπως το Cyclacur® μειώνει την επαναρρόφηση των οστών και καθυστερεί ή σταματά την απώλεια της οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση. Έχει αποδειχτεί ότι η μακροχρόνια χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο των περιφερικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Όταν σταματήσει η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης η οστική μάζα μειώνεται σε ποσοστό συγκρίσιμο με εκείνο της περιόδου άμεσα μετά την εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης επαναφέρει τα επίπεδα της οστικής μάζας στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει επίσης θετική επίδραση στην περιεκτικότητα του δέρματος σε κολλαγόνο και στο πάχος του δέρματος και μπορεί να επιβραδύνει τη διαδικασία της δημιουργίας ρυτίδων.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μεταβάλλει το προφίλ των λιπιδίων. Μειώνει την ολική χοληστερόλη και τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-C) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων. Η μεταβολική επίδραση μπορεί να ισοσταθμιστεί σε κάποιο βαθμό με την προσθήκη ενός προγεσταγόνου, όπως συμβαίνει στο Cyclacur.

Η νοργεστρέλη είναι ένα συνθετικό προγεσταγόνο. Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, τα μη αντιρροπούμενα με προγεσταγόνο οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου. Η προσθήκη προγεσταγόνου ελαττώνει σημαντικά αλλά δεν εξαλείφει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από τα οιστρογόνα σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Μελέτες παρακολούθησης, καθώς και μία εκτενής κλινική δοκιμή υποδηλώνουν τη μείωση της θνησιμότητας οφειλόμενης σε καρκίνο του παχέος εντέρου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ο μηχανισμός παραμένει ασαφής.

### **Πληροφορίες από κλινικές δοκιμές**

- Ανακούφιση των συμπτωμάτων ανεπάρκειας οιστρογόνων και προφίλ εμμήνου ρύσεως
  - Ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης επετεύχθη κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.
  - Αμηνόρροια παρατηρήθηκε στο 73% των γυναικών κατά τους μήνες 10-12 της θεραπείας. Αιμορραγία και/ή σταγονοειδής αιμορραγία παρουσιάστηκαν στο 59% των γυναικών κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στο 27% κατά τους μήνες 10-12 της θεραπείας.
- Πρόληψη της οστεοπόρωσης
  - Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συσχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιάπλασης και ελάττωση της οστικής μάζας. Η δράση των οιστρογόνων στην οστική πυκνότητα εξαρτάται από τη δόση. Η προστασία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική για τόσο διάστημα όσο

συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή της ΘΟΥ, η οστική μάζα μειώνεται με ρυθμό παρόμοιο με εκείνο των γυναικών, που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.

- Από δεδομένα από τη μελέτη WHI και από μετα-ανάλυση μελετών, προκύπτει ότι η τρέχουσα χρήση ΘΟΥ, με μονοθεραπεία οιστρογόνων ή με χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα – που χορηγούνται σε υγιείς κυρίως γυναίκες – μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και άλλων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η ΘΟΥ έχει επίσης τη δυνατότητα πρόληψης των καταγμάτων σε γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή εδραιωμένη οστεοπόρωση, αλλά τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Βαλεριανική οιστραδιόλη

### Απορρόφηση

Η βαλεριανική οιστραδιόλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως. Κατά την απορρόφηση και την πρώτη διάβαση από το ήπαρ, ο στεροειδικός εστέρας διασπάται σε οιστραδιόλη και βαλεριανικό οξύ. Η οιστραδιόλη ταυτόχρονα μεταβολίζεται περαιτέρω κατά ένα υψηλό ποσοστό, π.χ. σε οιστρόνη, οιστριόλη και θειική οιστρόνη. Μετά από χορήγηση βαλεριανικής οιστραδιόλης από το στόμα, μόνο το 3% της οιστραδιόλης είναι βιοδιαθέσιμο. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης.

### Κατανομή

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στο πλάσμα με 30 µg/ml επιτυγχάνονται γενικά μεταξύ 4 και 9 ωρών μετά τη λήψη των δισκίων. Μέσα σε 24 ώρες από τη λήψη των δισκίων τα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό μειώθηκαν σε συγκέντρωση περίπου 15 µg/ml. Η οιστραδιόλη προσδένεται στη λευκωματίνη και στην SHBG. Ωστόσο, το ποσοστό πρόσδεσης στην SHBG είναι πολύ μικρότερο από εκείνο της λεβονοργεστρέλης. Το ποσοστό της ελεύθερης οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι περίπου 1-1,5% και το ποσοστό της οιστραδιόλης που είναι δεσμευμένη με την SHBG κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40 %.

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της οιστραδιόλης μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 1 l/kg.

### Μεταβολισμός

Μετά τη διάσπαση του εστέρα, δηλαδή της εξωγενώς χορηγούμενης βαλεριανικής οιστραδιόλης, ο μεταβολισμός του φαρμάκου ακολουθεί τις γνωστές οδούς του βιομετασχηματισμού της ενδογενούς οιστραδιόλης. Η οιστραδιόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και εξωηπατικά, όπως στο έντερο, στους νεφρούς, στους σκελετικούς μύες και στα όργανα-στόχους. Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν το σχηματισμό οιστρόνης, οιστριόλης κατεχολοιστρογόνων και προϊόντων σύζευξης με γλυκουρονικό και θειικό οξύ, τα οποία έχουν όλα μικρότερη ή και καθόλου οιστρογονική δράση.

### Απέκκριση

Η ολική κάθαρση της οιστραδιόλης από τον ορό μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δείχνει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ 10-30 ml/min/kg. Ένα μέρος των μεταβολιτών της οιστραδιόλης αποβάλλεται μέσω της χολής περνώντας από την ονομαζόμενη εντεροηπατική κυκλοφορία. Τελικά, οι μεταβολίτες της οιστραδιόλης αποβάλλονται κυρίως ως γλυκουρονικές και θειικές ενώσεις με τα ούρα.

### Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Σε σχέση με την εφάπαξ δοσολογία, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση παρατηρούνται δύο φορές μεγαλύτερες τιμές στα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό. Κατά μέσο όρο, η συγκέντρωση της οιστραδιόλης κυμαίνεται μεταξύ 30 (ελάχιστα επίπεδα) και 60 pg/ml (μέγιστα επίπεδα). Η οιστρόνη, ως λιγότερο οιστρογονικός μεταβολίτης, επιτυγχάνει περίπου 8 φορές μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ενώ η θειική οιστρόνη επιτυγχάνει περίπου 150 φορές μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής με το Cyclacur®, οι αρχικές τιμές (προ θεραπείας) της οιστραδιόλης και της οιστρόνης επιτυγχάνονται μέσα σε 2-3 ημέρες. Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στα επίπεδα του οιστρογόνου μεταξύ της φάσης χορήγησης μόνο βαλεριανικής οιστραδιόλης και της φάσης χορήγησης σε συνδυασμό με νοργεστρέλη.

- Νοργεστρέλη

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η νοργεστρέλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως. Το δραστικό συστατικό του ρακεμικού μίγματος της νοργεστρέλης είναι η λεβονοργεστρέλη, της οποίας η βιοδιαθεσιμότητα από το ρακεμικό μίγμα είναι πλήρης και αποτελεί περίπου το μισό της δόσης της νοργεστρέλης.

### Κατανομή

Κατά μέσο όρο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα ανέρχονται σε 7-8 ng/ml και επιτυγχάνονται μέσα σε 1-1,5 ώρες, μετά από εφάπαξ χορήγηση του Cyclacur®. Στη συνέχεια, οι συγκεντρώσεις της λεβονοργεστρέλης μειώνονται σε δύο φάσεις με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 27 ώρες και ελάχιστη τιμή συγκέντρωσης περίπου 1 ng/ml 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η λεβονοργεστρέλη προσδένεται στη λευκωματίνη και στην SHBG. Μόνο το 1-1,5% της ολικής συγκέντρωσης της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα βρίσκονται σε αδέσμευτη μορφή. Τα σχετικά ποσοστά της ελεύθερης, της προσδεδεμένης στη λευκωματίνη και της προσδεδεμένης στην SHBG λεβονοργεστρέλης εξαρτώνται άμεσα από τη συγκέντρωση της SHBG στο πλάσμα. Μετά από αύξηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης, αυξάνεται το ποσοστό της προσδεδεμένης λεβονοργεστρέλης στην SHBG, ενώ το ποσοστό της αδέσμευτης μορφής και της προσδεδεμένης στη λευκωματίνη μειώνονται. Στο τέλος της μονοφασικής οιστρογονικής θεραπείας με το Cyclacur®, η συγκέντρωση της SHBG φτάνει τα υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα, τα οποία μειώνονται και φτάνουν στις χαμηλότερες τιμές στο τέλος της φάσης του συνδυασμού. Συνεπώς, το κλάσμα της ελεύθερης λεβονοργεστρέλης ανέρχεται σε 1% στην αρχή και σε 1,5% στο τέλος της φάσης του

συνδυασμού. Τα αντίστοιχα κλάσματα της λεβονοργεστρέλης που είναι συνδεδεμένη με την SHBG είναι 70 και 65% αντίστοιχα.

#### Βιομετασχηματισμός

Η νοργεστρέλη μεταβολίζεται πλήρως. Ο βιομετασχηματισμός της δραστικής ουσίας λεβονοργεστρέλης ακολουθεί τις γνωστές οδούς του μεταβολισμού των στεροειδών. Δεν υπάρχουν γνωστοί φαρμακολογικά ενεργοί μεταβολίτες.

#### Απέκκριση

Η ολική κάθαρση της λεβονοργεστρέλης από τον ορό είναι περίπου 1 ml/min/kg.

Με χρόνο ημιζωής περίπου μίας ημέρας απεκκρίνονται περίπου τα ίδια ποσοστά μεταβολιτών με τα ούρα και τη χολή.

#### Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Με βάση το χρόνο ημιζωής απέκκρισης της λεβονοργεστρέλης στον ορό, ο οποίος ανέρχεται σε 24 ώρες περίπου, είναι αναμενόμενη μία συσσώρευση του φαρμάκου στο πλάσμα. Αντίστοιχα, μετά από επανειλημμένη χορήγηση, μπορεί να παρατηρηθούν σαφώς αυξημένα επίπεδα με τιμή 1 ng/ml. Ωστόσο, λόγω της ταυτόχρονης μεταβολής της ικανότητας σύνδεσης της πρωτεΐνης (μείωση στη συγκέντρωση της SHBG), τα επίπεδα της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα δεν διαφέρουν πραγματικά στην αρχή και στο τέλος των 10 ημερών της θεραπευτικής φάσης με το συνδυασμό οιστρογόνου/ προγεσταγόνου. Επομένως, δεν παρατηρείται συσσώρευση της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα, μετά από επανειλημμένη χορήγηση του Cyclacur®.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

- Καρκινογένεση

Τα αποτελέσματα των τοξικολογικών μελετών με επαναλαμβανόμενη χορήγηση των δύο επί μέρους συστατικών δεν έδωσαν ευρήματα που να διαπιστώνουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο από τη χρήση στον άνθρωπο. Θα πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη ότι τα στεροειδή του φύλου μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη συγκεκριμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

- Εμβρυοτοξικότητα/ Τερατογένεση

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που διεξάχθηκαν με τη λεβονοργεστρέλη δεν ανέδειξαν τερατογεννητικό δυναμικό ούτε κίνδυνο αρρενοποίησης των θήλεων εμβρύων οφειλόμενης στη μερική ανδρογονική δράση της λεβονοργεστρέλης στη θεραπευτική δόση. Ωστόσο η εγκυμοσύνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του Cyclacur®.

Εφόσον με τη λήψη της βαλεριανικής οιστραδιόλης δεν προκαλούνται μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στον ορό, δεν υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο από αυτό το συστατικό.

- Μεταλλαξιγένεση

Από μελέτες in vitro και in vivo με 17β-οιστραδιόλη, καθώς και με λεβονοργεστρέλη (το φαρμακευτικά δραστικό εναντιομερές της νοργεστρέλης) δεν προέκυψαν ενδείξεις



μεταλλαξιογόνου δυναμικού.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Εκδοχα**

Lactose monohydrate, maize starch, polyvidone 25000, talc, magnesium stearate, sucrose, polyvidone 700000, macrogol 6000, calcium carbonate, wax E, glycerol 85% (w/w), titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172, CI 77492), iron oxide red (E 172, CI 77491).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται προσεκτικά και μακριά από τα παιδιά.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία blister από φύλλο από σκληρό PVC και φύλλο αργιλίου επικαλυμμένο με πολυμερές με 21 δισκία.

Τα 21 δισκία (11 λευκά και 10 χρώματος ανοιχτού καφέ) είναι τοποθετημένα σε ημερολογιακή συσκευασία.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Τα δισκία πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 "Δοσολογία και τρόπος χορήγησης".

## **7. Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα και στην Κύπρο:**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20

15125 Μαρούσι

Τηλ. 0030 210 61875000

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΕΛΛΑΔΑ:** 79559/07/4-4-08

**ΚΥΠΡΟΣ:**S00033

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**ΕΛΛΑΔΑ:** 28.2.1976

**ΚΥΠΡΟΣ:** 24.06.2005

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

Νοέμβριος 2008