

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyclacur®
(Estradiol valerate + Norgestrel)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyclacur®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε λευκό επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 2,0 mg βαλεριανικής οιστραδιόλης.

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

Για τον κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1 «Κατάλογος εκδόχων».

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης σε νέες γυναίκες, καθώς και για χρήση στην περιεμμηνοπαυσιακή 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

Από του στόματος χρήση

Πώς να ξεκινήσετε το Cyclacur®

Εάν η ασθενής έχει ακόμη εμμηνορρυσία, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά την 5^η ημέρα του κύκλου (1^η ημέρα της εμμηνορρυσίας = 1^η ημέρα του κύκλου).

Ασθενείς με αμηνόρροια ή με πολύ σπάνιες εμμηνορρυσίες ή που είναι μετεμμηνοπαυσιακές μπορούν να ξεκινήσουν οποιαδήποτε στιγμή, υπό την προϋπόθεση ότι έχει αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6 «Κύηση και γαλουχία»).

Δοσολογία

Τις πρώτες 11 ημέρες λαμβάνεται καθημερινά ένα λευκό δισκίο. Στη συνέχεια, επί 10 ημέρες λαμβάνεται καθημερινά ένα δισκίο χρώματος ανοιχτού καφέ.

Μετά τις 21 ημέρες λήψης των δισκίων ακολουθεί διάλειμμα 7 ημερών, κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

Τρόπος χορήγησης

Κάθε συσκευασία καλύπτει θεραπεία 21 ημερών. Μία νέα συσκευασία Cyclacur® πρέπει να αρχίζει μετά το διάστημα των 7 ημερών κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία, την ίδια ημέρα της εβδομάδας, όπως και η προηγούμενη.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με λίγο νερό.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Ανάλογα με το ποια ημέρα ξεκινάτε τη λήψη των δισκίων επικολλήστε 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, 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 καθημερινά ακολουθώντας την πορεία των βελών.

Για την έναρξη και συνέχιση της αντιμετώπισης των μετεμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

- **Παράλειψη δισκίων**

Σε περίπτωση που ξεχάσατε να λάβετε ένα δισκίο, θα πρέπει να το λάβετε το συντομότερο δυνατόν. Αν έχουν περάσει πάνω από 24 ώρες, δεν χρειάζεται να ληφθεί επιπλέον δισκίο. Αν ξεχάστηκαν αρκετά δισκία, μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία.

Η αιμορραγία εμφανίζεται συνήθως κατά το διάστημα της 7ήμερης διακοπής λήψης δισκίων, εντός λίγων ημερών μετά τη λήψη του τελευταίου δισκίου.

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς

- **Παιδιά και έφηβοι**

Το Cyclacur® δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

- **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών ή άνω βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

- **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**

Το Cyclacur® δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Cyclacur® αντενδείκνυται σε γυναίκες με σοβαρές ηπατικές παθήσεις (βλ. 4.3 «Αντενδείξεις»).

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία**

Το Cyclacur® δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδηλώνουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

4.3 Αντενδείξεις

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) δεν πρέπει να ξεκινά όταν υπάρχει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις κατά τη διάρκεια της χρήσης ΘΟΥ, τότε το προϊόν πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

- Γνωστός καρκίνος του μαστού, προηγούμενος καρκίνος 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 του ενδομητρίου
- Προηγούμενη ή τρέχουσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Γνωστή θρομβοφιλία (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ή αντιθρομβίνης, βλ παράγραφο 4.4)
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές
- Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Πορφυρία
- Κύηση και γαλουχία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Cyclacur® δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντισυλληπτικό.

Εφόσον χρειάζεται να ληφθούν αντισυλληπτικά μέτρα, τότε πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι (με εξαίρεση τις μεθόδους ρυθμού και θερμοκρασίας). Εάν υπάρχει πιθανότητα κύησης, τότε η λήψη των δισκίων πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκλεισθεί η κύηση (βλ. παράγραφο 4.6 «Κύηση και Γαλουχία»).

Για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και του οφέλους, τουλάχιστον μια φορά το χρόνο και η ΘΟΥ πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον το όφελος υπερτερεί του κινδύνου.

Τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη ΘΟΥ στη θεραπεία της πρόωρης εμμηνόπαυσης είναι περιορισμένα. Εντούτοις, λόγω του χαμηλότερου απόλυτου κινδύνου στις νεότερες γυναίκες, η αναλογία μεταξύ οφέλους/κινδύνου μπορεί να είναι ευνοϊκότερη για αυτές τις γυναίκες από ότι στις πιο ηλικιωμένες γυναίκες.

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 για τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, το είδος και η συχνότητα των οποίων θα πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς τους θα πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους ή τη νοσοκόμα τους. Διερευνητικές εξετάσεις, που συμπεριλαμβάνουν και κατάλληλα απεικονιστικά εργαλεία, π.χ. μαστογραφία, θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές απεικόνισης, 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 και/ή 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® και συγκεκριμένα:

- Λειομύωμα (ινομύωμα μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. 1ου βαθμού κληρονομικότητα για καρκίνο του μαστού
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα ήπατος)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση
- Καλοήθης πάθηση του μαστού
- Χορεία του Sydenham

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 και καρκίνωμα

Σε γυναίκες με άθικτη μήτρα, ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα. Η καταγεγραμμένη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε χρήστριες μόνο οιστρογόνων είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις μη-χρήστριες, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τη δόση του οιστρογόνου (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος μπορεί να παραμείνει αυξημένος για τουλάχιστον 10 χρόνια.

Η προσθήκη προγεσταγόνου με κυκλική χρήση για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά μήνα / κύκλο 28 ημερών ή η συνεχής συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, προλαμβάνει τον επιπλέον κίνδυνο που σχετίζεται με τη ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο.

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

Το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη ΘΟΥ οιστρογόνου-

προγεσταγόνου και πιθανόν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο, που εξαρτάται από τη διάρκεια λήψης της ΘΟΥ.

Η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Women's Health Initiative study (WHI) και επιδημιολογικές μελέτες βρίσκουν συστηματικά έναν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα οιστρογόνα-προγεσταγόνα για ΘΟΥ, ο οποίος καθίσταται εμφανής μετά από περίπου 3 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Ο επιπρόσθετος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα αναφοράς εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

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.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής WHI, καταδεικνύουν ότι η χρήση συνδυασμένων ΘΟΥ ενδέχεται να συσχετίζεται με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8)

Φλεβική Θρομβοεμβολή

Η ΘΟΥ σχετίζεται με 1,3 έως 3-πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι πιθανότερη κατά τον πρώτο χρόνο της ΘΟΥ παρά αργότερα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ και η ΘΟΥ μπορεί να συμβάλλει στον κίνδυνο αυτό. Συνεπώς η ΘΟΥ αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ περιλαμβάνονται η χρήση οιστρογόνων, η αυξημένη ηλικία, μείζων χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινησία, παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$), η εγκυμοσύνη, η περίοδος μετά τον τοκετό, ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος (ΣΕΛ) και ο καρκίνος. Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κιρσών στη φλεβική θρομβοεμβολή.

Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη λήψης προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά το χειρουργείο. Εάν αναμένεται παρατεταμένη ακινησία μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Σε γυναίκες χωρίς ατομικό ιστορικό ΦΘΕ, αλλά με συγγενή πρώτου βαθμού που έχει ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προταθεί προληπτικός έλεγχος, αφού γίνει προσεκτική ενημέρωση σχετικά με τους περιορισμούς (μόνο ένα ποσοστό των θρομβοφιλικών ανωμαλιών προσδιορίζονται μετά από έλεγχο). Αν διαγνωστεί θρομβοφιλική ανωμαλία, η οποία απομονώνεται με θρόμβωση σε μέλη της οικογένειας ή αν η ανωμαλία είναι 'σοβαρή' (π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ανωμαλιών), η ΘΟΥ, αντενδείκνυται.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν ήδη χρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου της χρήσης ΘΟΥ.

Αν εμφανιστεί φλεβική θρομβοεμβολή 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 κάτω άκρου, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (ΣΤΝ)

Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, προστασίας ενάντια στο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε γυναίκες με ή χωρίς ΣΤΝ που έλαβαν συνδυασμένη ΘΟΥ οιστρογόνου και προγεσταγόνου ή ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο. Ο σχετικός κίνδυνος για ΣΤΝ κατά τη διάρκεια χρήσης συνδυασμένης ΘΟΥ οιστρογόνου και προγεσταγόνου είναι ελαφρά αυξημένος. Καθώς η αρχική τιμή αναφοράς του απόλυτου κινδύνου της ΣΤΝ εξαρτάται εντόνως από την ηλικία, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΣΤΝ, λόγω χρήσης οιστρογόνου και προγεσταγόνου, είναι πολύ χαμηλός σε υγιείς γυναίκες που βρίσκονται κοντά στην εμμηνόπαυση, αλλά θα αυξηθεί με την αύξηση της ηλικίας.

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Η συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνο-προγεσταγόνο και η θεραπεία μόνο με οιστρογόνο σχετίζονται με έως και 1,5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή τον χρόνο έως την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, καθώς ο αρχικός κίνδυνος για ΑΕΕ εξαρτάται έντονα από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος για ΑΕΕ σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ θα αυξηθεί με την ηλικία (βλ παράγραφο 4.8).

Άλλες καταστάσεις

- Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.
- 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 οδήγησαν σε παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη θυροειδική δεσμευτική σφαιρίνη (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 δεσμευτική σφαιρίνη κορτικοειδών (CBG), η δεσμευτική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (SHBG), προκαλώντας αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των στεροειδών του φύλου αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικά ενεργών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγειοτασίνης/ρενίνης, α-I-αντιθρυψίνη, σερουλοπλασμίνη).
- Η ΘΟΥ δεν βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν κάποια αποδεικτικά στοιχεία αυξημένου κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν να χρησιμοποιούν συνεχή συνδυασμένη ΘΟΥ ή ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο μετά την ηλικία των 65 ετών.
- Στενή ιατρική παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένων περιοδικών μετρήσεων των επιπέδων προλακτίνης) είναι απαραίτητη εάν η ασθενής έχει προλακτίνωμα.
- Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί χλόασμα, ειδικά σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος κύησης. Γυναίκες με τάση για χλόασμα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή την υπεριώδη ακτινοβολία όσο λαμβάνουν ΘΟΥ.
- Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.
- Μία γενική συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση ΘΟΥ και την ανάπτυξη κλινικής υπέρτασης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ. Κλινικά σημαντικές αυξήσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, αν σε εξατομικευμένες περιπτώσεις αναπτυχθεί εμμένουσα, κλινικά σημαντική υπέρταση κατά τη διάρκεια χρήσης ΘΟΥ, τότε μπορεί να ληφθεί υπόψη η διακοπή της ΘΟΥ.

- Παρόλο που η ΘΟΥ μπορεί να έχει επίδραση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχει γενικά ανάγκη να τροποποιηθεί η θεραπευτική δοσολογία στις διαβητικές γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ. Ωστόσο, οι διαβητικές γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όσο λαμβάνουν ΘΟΥ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ορμονική αντισύλληψη πρέπει να σταματά όταν ξεκινά η ΘΟΥ και πρέπει να δίνεται η συμβουλή στην ασθενή να χρησιμοποιεί μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους, εφόσον απαιτείται.

Σημείωση: Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων για πιθανές αλληλεπιδράσεις.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο Cyclacur®

Ουσίες που αυξάνουν την κάθαρση των ορμονών του φύλου (μειωμένη αποτελεσματικότητα από επαγωγή των ενζύμων)

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων (και των προγεσταγόνων) μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών όπως είναι τα αντιεπιληπτικά (π.χ. βαρβιτουρικά, φαινοϊίνη, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντι-λοιμώδη (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφιβιρένζη) που ως γνωστό επάγουν τα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων ένζυμα, και πιο συγκεκριμένα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και πιθανότατα επίσης με τη φελβουμάτη, τη γκριζεοφουλβίνη, την οξκαρβαζεπίνη, τη τοπιραμάτη και τα προϊόντα που περιλαμβάνουν το φυτικό παρασκεύασμα St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

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

Η επαγωγή των ενζύμων μπορεί να παρατηρηθεί ήδη μετά από μερικές ημέρες θεραπείας. Η μέγιστη επαγωγή των ενζύμων γενικά φαίνεται μέσα σε μερικές εβδομάδες. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου η επαγωγή των ενζύμων μπορεί να διατηρηθεί για περίπου 4 εβδομάδες.

Ουσίες με ποικίλες επιδράσεις στην κάθαρση των ορμονών του φύλου

Όταν συγχωρηγούνται με ορμόνες του φύλου, πολλοί συνδυασμοί των αναστολέων πρωτεάσης/HIV και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών με αναστολείς HCV, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του οιστρογόνου ή των προγεσταγόνων ή και των

δύο στο πλάσμα. Η καθαρή επίδραση αυτών των αλλαγών μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένες περιπτώσεις.

Συνεπώς, ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων HIV/HCV για πιθανές αλληλεπιδράσεις καθώς και σχετικές συστάσεις.

Ουσίες που μειώνουν την κάθαρση των ορμονών του φύλου (αναστολείς ενζύμων)

Ισχυροί και μέτριοι αναστολείς CYP3A4, όπως τα αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη) η βεραπαμίλη, οι μακρολίδες (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη), η διλτιαζέμη και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση του οιστρογόνου ή του προγεσταγόνου ή και των δύο στο πλάσμα. Ουσίες που υπόκεινται σε σημαντική σύζευξη (π.χ. παρακεταμόλη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του συστήματος σύζευξης κατά τη διάρκεια της απορρόφησης.

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

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Η χρήση των στεροειδών του φύλου μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα συγκεκριμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των νεφρών, των επιπέδων των (φορέων) πρωτεϊνών στο πλάσμα, π.χ. τη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή και τα κλάσματα των λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων και τις παραμέτρους της πήξης και της ινωδόλυσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά εργαστηριακά όρια. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε την παράγραφο 4.4 «Άλλες καταστάσεις».

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

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

Κλινικά, δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων εγκυμοσύνων δεν υποδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες της νοργεστρέλης στο έμβρυο.

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.

Θηλασμός

Το Cyclacur® δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών σε χρήτριες του Cyclacur®.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση ΘΟΥ αναφέρονται στην παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε χρήτριες ΘΟΥ (δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος) αλλά για τις οποίες η συσχέτιση με το Cyclacur® δεν έχει ούτε επιβεβαιωθεί ούτε αναιρεθεί είναι:

Κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA έκδοση 8.0	Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αύξηση βάρους ή Μείωση βάρους		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Καταθλιπτική διάθεση	Άγχος Μειωμένη libido ή Αυξημένη libido
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Ημικρανία
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτικές διαταραχές	Δυσανεξία φακών επαφής

Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος Ναυτία	Δυσπεψία	Μετεωρισμός Έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός	Οζώδες ερύθημα Κνίδωση	Δασυτριχισμός Ακμή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές κράμπες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμορραγία από τη μήτρα/τον κόλπο συμπεριλαμβανομένων των κηλιδώσεων (οι αιμορραγικές ανωμαλίες συνήθως υποχωρούν κατά τη συνέχιση της θεραπείας)	Πόνος στους μαστούς Ευαισθησία στους μαστούς	Δυσμηνόρροια Κολπικό έκκριμα Σύνδρομο που μοιάζει με προεμμηνορρυσιακό Διόγκωση μαστών
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα	Κόπωση

Αναφέρεται ο πιο κατάλληλος όρος MedDRA (έκδοση 8.0) για να περιγράψει μία συγκεκριμένη αντίδραση. Συνώνυμα ή σχετιζόμενες καταστάσεις δεν αναφέρονται αλλά πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη.

Κίνδυνος για καρκίνο του μαστού

- Έως και 2 φορές αυξημένος κίνδυνος για διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού αναφέρθηκε σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνο-προγεσταγόνο για περισσότερα από 5 χρόνια.
- Οποιοσδήποτε αυξημένος κίνδυνος σε χρήστριες θεραπείας μόνο με οιστρογόνα είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που εμφανίζεται σε χρήστριες συνδυασμών οιστρογόνων-προγεσταγόνων.
- Ο βαθμός του κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).

- Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (μελέτη WHI) και την μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη MWS).

Μελέτη Million Women – εκτιμώμενος επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 5 χρόνια χρήσης

Κλίμακα ηλικίας (χρόνια)	Επιπρόσθετες περιπτώσεις ανά 1000 γυναίκες που δεν έχουν ποτέ χρησιμοποιήσει ΘΟΥ σε μία περίοδο 5 ετών *	Αναλογία κινδύνου & 95% CI [#]	Επιπρόσθετες περιπτώσεις ανά 1000 χρήτριες ΘΟΥ σε μία περίοδο 5 ετών (95% CI)
ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

* Από αρχικά συμβάντα σε ανεπτυγμένες χώρες.

Συνολική αναλογία κινδύνου. Η αναλογία κινδύνου δεν είναι σταθερή αλλά θα αυξηθεί με την αύξηση της διάρκειας χρήσης.

Σημείωση: Καθώς το ιστορικό συμβάν του καρκίνου του μαστού διαφέρει από χώρα σε χώρα της ΕΕ, ο αριθμός των επιπρόσθετων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαφέρει επίσης από χώρα σε χώρα της ΕΕ.

Αμερικανικές Μελέτες WHI – επιπρόσθετος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μετά από 5 χρόνια χρήσης			
Κλίμακα ηλικίας (χρόνια)	Συμβάντα ανά 1000 γυναίκες με εικονικό φάρμακο μέσα σε 5 χρόνια	Αναλογία κινδύνου & 95% CI	Επιπρόσθετες περιπτώσεις ανά 1000 χρήτριες ΘΟΥ μέσα σε 5 χρόνια (95% CI)
CEE μόνο με οιστρογόνο			
50 - 79	21	0,8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0)*
CEE + MPA με οιστρογόνο & προγεσταγόνο[‡]			
50 - 79	17	1,2 (1.0 - 1.5)	+4 (0 - 9)

* Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, που δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού

‡ Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε γυναίκες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ΘΟΥ πριν από τη μελέτη, δεν υπήρχε εμφανής αυξημένος κίνδυνος κατά τα 5 πρώτα χρόνια θεραπείας: μετά από 5 χρόνια ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος από ότι στις μη-χρήστριες.

Κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα

Ο κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου είναι περίπου 5 σε κάθε 1000 γυναίκες με μήτρα, που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ. Σε γυναίκες με μήτρα, δεν συνιστάται η χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο γιατί αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανάλογα με τη διάρκεια της χρήσης μόνο με οιστρογόνο και τη δόση του οιστρογόνου, η αύξηση του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου σε επιδημιολογικές μελέτες, κυμάνθηκε μεταξύ 5 και 55 επιπρόσθετων περιπτώσεων που διαγνώστηκαν σε κάθε 1000 γυναίκες ηλικίας μεταξύ των 50 και 65 ετών.

Η προσθήκη ενός προγεσταγόνου στη θεραπεία μόνο με οιστρογόνο για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο μπορεί να αποτρέψει αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο. Στην μελέτη Million Women, η χρήση για πέντε χρόνια συνδυασμένης (διαδοχικής ή συνεχόμενης) ΘΟΥ δεν αύξησε τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου (Σχετικός Κίνδυνος 1,0 (CI: 0,8-1,2)).

Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση θεραπείας HRT μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό οιστρογόνων - προγεσταγόνων έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία HRT σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία HRT (RR 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χορήγηση θεραπείας HRT για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών οδήγησε σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 2 000 ασθενείς. Σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία HRT, περίπου 2 στις 2 000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

Κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή

Η ΘΟΥ σχετίζεται με 1,3 – 3 φορές αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), δηλαδή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι πιο πιθανή κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης θεραπεία υποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατίθενται τα αποτελέσματα των μελετών WHI:

Μελέτες WHI - επιπρόσθετος κίνδυνος ΦΘΕ σε 5 χρόνια χρήσης			
Κλίμακα ηλικίας (χρόνια)	Συμβάντα ανά 1000 γυναίκες με εικονικό φάρμακο μέσα σε 5 χρόνια	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Επιπρόσθετες περιπτώσεις ανά 1000 χρήστριες ΘΟΥ
Από του στόματος μόνο οιστρογόνο*			
50 - 59	7	1.2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)

Από του στόματος συνδυασμένο οιστρογόνο-προγεσταγόνο			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

*Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα.

Κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (ΣΤΝ)

Ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο είναι ελαφρά αυξημένος σε χρήστριες συνδυασμένης ΘΟΥ με οιστρογόνο-προγεσταγόνο, ηλικίας άνω των 60 ετών (βλ. παράγραφο 4.4)

Κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ

Η χρήση θεραπείας μόνο με οιστρογόνο και με οιστρογόνο-προγεσταγόνο συσχετίζεται με αύξηση έως και 1,5 φορά του σχετικού κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο κίνδυνος για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια χρήσης ΘΟΥ.

Ο σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή τη διάρκεια της χρήσης, αλλά καθώς ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται έντονα από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ θα αυξηθεί με την ηλικία, βλ. παράγραφο 4.4.

Συνδυασμένες μελέτες WHI - επιπρόσθετος κίνδυνος για ΑΕΕ* μέσα σε 5 χρόνια χρήσης			
Κλίμακα ηλικίας (χρόνια)	Συμβάντα ανά 1000 γυναίκες με το εικονικό φάρμακο μέσα σε 5 χρόνια	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Επιπρόσθετες περιπτώσεις ανά 1000 χρήστριες ΘΟΥ σε 5 χρόνια
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Δεν υπήρξε διαφοροποίηση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

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

- Νόσος της χοληδόχου κύστης.
- Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα.
- Πιθανή άνοια σε ηλικία άνω των 65 ετών (βλέπε κεφάλαιο 4.4).
- Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία ενδέχεται να προκαλέσει ναυτία και έμετο, και ενδέχεται να παρουσιαστεί αιμορραγία εκ διαφυγής σε κάποιες γυναίκες. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα αντίδοτα και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική..

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Βαλεριανική οιστραδιόλη

Η δραστική ουσία βαλεριανική οιστραδιόλη, ένα προφάρμακο της συνθετικής 17β-οιστραδιόλης, είναι χημικά και βιολογικά όμοια με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη. Υποκαθιστά την απώλεια της παραγωγής οιστρογόνων σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.

Τα οιστρογόνα προλαμβάνουν την οστική απώλεια μετά την εμμηνόπαυση ή την ωοθηκεκτομή.

Με τη σύνθεση και το δοσολογικό σχήμα διαδοχικής λήψης του Cyclacur®, το οποίο περιέχει μόνο οιστρογόνο για 11 ημέρες, συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου

για 10 ημέρες και ένα διάστημα 7 ημερών χωρίς λήψη δισκίων, εγκαθίσταται ένας εμμηνορρυσιακός κύκλος στη γυναίκα με άθικτη μήτρα, δεδομένου ότι το σκεύασμα λαμβάνεται τακτικά.

Πληροφορίες κλινικών μελετών

- Κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου, η μείωση και τελικά η παύση της έκκρισης οιστραδιόλης από τις ωοθήκες 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 του ουρογεννητικού συστήματος με συμπτώματα όπως ξηρότητα του κόλπου, δυσπαρεύνια και ακράτεια ούρων. Λιγότερο ειδικά αλλά συχνά αναφερόμενα ως μέρος του κλιμακτηριακού συνδρόμου είναι συμπτώματα όπως στηθαγχικά ενοχλήματα, αίσθημα παλμών, ευερεθιστότητα, νευρική κατάσταση, έλλειψη ενέργειας και ικανότητας συγκέντρωσης, διαταραχή της μνήμης, απώλεια της libido και πόνοι στις αρθρώσεις και στους μύες. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) ανακουφίζει από πολλά από αυτά τα συμπτώματα της έλλειψης οιστραδιόλης στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση.
- Ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης επετεύχθη κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.
- Η ΘΟΥ που περιέχει επαρκή 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 ΘΟΥ η οστική μάζα μειώνεται σε ποσοστό συγκρίσιμο με εκείνο της περιόδου άμεσα μετά την εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΘΟΥ επαναφέρει τα επίπεδα της οστικής μάζας στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Η ΘΟΥ 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 ΘΟΥ μεταβάλλει το λιπιδαιμικό προφίλ. Μειώνει την ολική χοληστερόλη και τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (LDL-χοληστερόλη) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης (HDL-χοληστερόλη) και των τριγλυκεριδίων. Η μεταβολική επίδραση μπορεί να ισοσταθμιστεί σε κάποιο βαθμό με την προσθήκη ενός προγεσταγόνου, όπως συμβαίνει στο Cyclacur®.

Η προσθήκη ενός προγεσταγόνου σε ένα σχήμα υποκατάστασης με οιστρογόνο για τουλάχιστον 10 ημέρες ανά κύκλο, όπως στο Cyclacur®, μειώνει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου και τον συνοδό κίνδυνο αδενοκαρκινώματος σε γυναίκες με άθικτη μήτρα. Η προσθήκη ενός προγεσταγόνου σε ένα σχήμα υποκατάστασης με οιστρογόνο δεν έδειξε να παρεμβαίνει στην αποτελεσματικότητα του οιστρογόνου για τις εγκεκριμένες του ενδείξεις.

Πρόληψη της οστεοπόρωσης

- Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συσχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιάπλασης και ελάττωση της οστικής μάζας. Η ΘΟΥ μειώνει την επαναρρόφηση των οστών και καθυστερεί ή σταματά την απώλεια της οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΘΟΥ επαναφέρει τα επίπεδα της οστικής μάζας στα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα
- 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 μετά-ανάλυση μελετών, προκύπτει ότι η τρέχουσα χρήση της 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.

Μελέτες παρατήρησης και η μελέτη Women's Health Initiative (WHI) με συζευγμένα οιστρογόνα (CEE) και οξική μεδροξυπρογεστερόνη υποδηλώνουν μία μείωση της νοσηρότητας του καρκίνου του παχέος εντέρου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ. Στην μελέτη WHI με μονοθεραπεία με συζευγμένα οιστρογόνα (CEE) δεν παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου. Δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα επεκτείνονται και σε άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

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. Ταυτόχρονα, η οιστραδιόλη υπόκειται σε εκτεταμένο περαιτέρω μεταβολισμό, π.χ. σε οιστρόνη, οιστριόλη και θειική οιστρόνη. Μετά από χορήγηση βαλεριανικής οιστραδιόλης από το στόμα, μόνο περίπου το 3% της οιστραδιόλης καθίσταται βιοδιαθέσιμο. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης.

Κατανομή

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό ίσες περίπου με 30 pg/ml, επιτυγχάνονται γενικά μεταξύ 4 - 9 ωρών μετά τη λήψη του δισκίου. Μέσα σε 24 ώρες από τη λήψη του δισκίου τα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό μειώθηκαν σε περίπου 15 pg/ml. Η οιστραδιόλη συνδέεται με τη λευκωματίνη και την σφαιρίνη που

δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG). Ωστόσο, η σύνδεση με την SHBG είναι μικρότερη από εκείνη της λεβονοργεστρέλης. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα οιστραδιόλης στον ορό είναι περίπου 1-1,5% και το κλάσμα της οιστραδιόλης που είναι συνδεδεμένο με την SHBG κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40 %.

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

Βιομετασχηματισμός

Μετά τη διάσπαση του εστέρα, δηλαδή της εξωγενώς χορηγούμενης βαλεριανικής οιστραδιόλης, ο μεταβολισμός του φαρμάκου ακολουθεί τις οδούς 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 θειικών και γλυκουρονικών ενώσεων αυτών των ουσιών, τα οποία έχουν όλα εμφανώς μικρότερη ή και καθόλου οιστρογονική δράση.

Αποβολή

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 δόση, μετά από πολλαπλή χορήγηση παρατηρούνται περίπου δύο φορές υψηλότερα επίπεδα 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 στον ορό, 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 σαφής 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, η οποία καθίσταται πλήρως βιοδιαθέσιμη από το ρακεμικό μίγμα και αποτελεί το μισό της δόσης της νοργεστρέλης.

Κατανομή

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

Η λεβονοργεστρέλη συνδέεται με τη λευκωματίνη και την SHBG. Μόνο περίπου το 1-1,5% της ολικής συγκέντρωσης της λεβονοργεστρέλης στον ορό είναι μη συνδεδεμένο με πρωτεΐνη. Τα σχετικά κλάσματα της ελεύθερης, της συνδεδεμένης με τη λευκωματίνη και της συνδεδεμένης με την SHBG λεβονοργεστρέλης εξαρτώνται άμεσα από τη συγκέντρωση της SHBG στον ορό. Μετά από επαγωγή της δεσμευτικής πρωτεΐνης, αυξάνεται το κλάσμα της συνδεδεμένης με την SHBG λεβονοργεστρέλης, ενώ το κλάσμα της αδέσμευτης μορφής και της συνδεδεμένης στη λευκωματίνη μειώνονται. Στο τέλος της μονοφασικής οιστρογονικής θεραπείας με το Cyclacur®, η συγκέντρωση της SHBG φτάνει στα υψηλότερα επίπεδα στον ορό, τα οποία στη συνέχεια μειώνονται και φτάνουν στις χαμηλότερες τιμές στο τέλος της φάσης συνδυασμού. Συνεπώς, το κλάσμα της ελεύθερης λεβονοργεστρέλης ανέρχεται σε περίπου 1% στην αρχή και σε περίπου 1,5% στο τέλος της φάσης 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, λεβονοργεστρέλη, ακολουθεί τις γνωστές οδούς του μεταβολισμού των στεροειδών. Δεν υπάρχουν γνωστοί φαρμακολογικά ενεργοί μεταβολίτες.

Αποβολή

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

Με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου μίας ημέρας, περίπου τα ίδια ποσοστά μεταβολιτών της νοργεστρέλης απεκκρίνονται με τα ούρα και τη χολή.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης της λεβονοργεστρέλης στον ορό, ο οποίος ανέρχεται σε 24 ώρες περίπου, είναι αναμενόμενη μία συσσώρευση της δραστικής ουσίας στον ορό. Συνεπώς, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αυξημένα τα κατώτερα επίπεδα με τιμή περίπου 1 ng/ml. Ωστόσο, λόγω της ταυτόχρονης μεταβολής της ικανότητας σύνδεσης της δεσμευτικής πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μείωση της συγκέντρωσης της SHBG), τα επίπεδα της λεβονοργεστρέλης στον ορό (η περιοχή κάτω από την καμπύλη επίπεδα ορού-χρόνος) δεν διαφέρουν πραγματικά μεταξύ της αρχής και του τέλους της δεκαήμερης θεραπευτικής φάσης με το συνδυασμό οιστρογόνο/προγεσταγόνο. Επομένως, δεν παρατηρείται συσσώρευση της λεβονοργεστρέλης στον ορό, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Cyclacur®.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

- **Καρκινογένεση**

Τα αποτελέσματα μελετών τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων μελετών ογκογενετικότητας με τα δύο δραστικά συστατικά δεν υποδηλώνουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο σε σχέση με τη χρήση στον άνθρωπο. Πρέπει, ωστόσο, να λαμβάνεται υπόψη ότι τα στεροειδή του φύλου μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

- **Εμβρυοτοξικότητα/ Τερατογενετικότητα**

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που διεξήχθησαν με την λεβονοργεστρέλη δεν ανέδειξαν τερατογενετικό δυναμικό ούτε κίνδυνο αρρενοποίησης των θήλεων εμβρύων οφειλόμενης στη μερική ανδρογονική δράση της λεβονοργεστρέλης στα επίπεδα της θεραπευτικής δόσης. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του Cyclacur®.

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

- **Μεταλλαξιογένεση**

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lactose monohydrate

Starch maize

Polyvidone 25000

Talc purified

Magnesium stearate,

Sucrose,

Polyvidone 700.000

Macrogol 6000

Calcium carbonate

Wax E

Glycerol solution 85% (w/w)

Titanium dioxide CI 77891 E171

Iron oxide yellow CI 77492 E172

Iron oxide red CI 77491 E172

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Cyclacur® περιέχονται σε συσκευασία blister, η οποία αποτελείται από διαφανείς μεμβράνες από πολυβινυλοχλωρίδιο και φύλλο αλουμινίου (η θαμπή πλευρά είναι σφραγισμένη με θερμότητα).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία

Φυλάξτε όλα τα φάρμακα με τον κατάλληλο τρόπο και κρατήστε τα μακριά από τα παιδιά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20

15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. 0030 210 61875000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΕΛΛΑΔΑ:

ΚΥΠΡΟΣ:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: