

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyclocur, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé blanc contient 2 mg de valérate d'estradiol.

Chaque comprimé enrobé brun clair contient 2 mg de valérate d'estradiol et 0,50 mg de norgestrel.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé enrobé blanc contient 46,2 mg de lactose (monohydraté) et 34,0 mg de saccharose.

Chaque comprimé enrobé brun clair contient 45,7 mg de lactose (monohydraté) et 33,4 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement hormonal de substitution (THS) en présence de symptômes d'un déficit en œstrogènes chez les femmes postménopausées, en cas d'hypogonadisme, de castration ou de dysfonction primaire des ovaires.
- Prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées présentant un risque élevé de futures fractures et une intolérance ou une contre-indication aux autres médicaments approuvés pour la prévention de l'ostéoporose (voir aussi rubrique 4.4).
L'expérience est limitée en ce qui concerne le traitement de femmes de plus de 65 ans.
- Traitement de l'aménorrhée primaire et secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie

- Comment instaurer Cyclocur :

Les patientes ayant encore des règles commencent l'utilisation le 5^e jour du cycle (1^{er} jour des règles = 1^{er} jour du cycle).

Les patientes en aménorrhée ou présentant des saignements très irréguliers ou les patientes en post-ménopause, peuvent commencer l'utilisation de Cyclocur à n'importe quel moment, après exclusion d'une grossesse (voir rubrique 4.6).

- Posologie

Un comprimé blanc par jour pendant les 11 premiers jours, puis un comprimé brun clair par jour pendant 10 jours. Ensuite, après les 21 jours de prise de comprimés, il y a un intervalle de 7 jours sans comprimés.

- Mode d'administration

Chaque plaquette contient un traitement pour 21 jours. Après l'intervalle de 7 jours sans comprimés, on doit commencer une nouvelle plaquette le même jour de la semaine que la plaquette précédente. Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide. L'ordre de prise est indiqué par les flèches sur la plaquette. Lors de l'instauration et de la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, il convient d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

Chaque plaquette de Cyclocur est fournie avec sept autocollants identifiant les sept jours de la semaine. Coller l'autocollant correspondant au premier jour de la prise des comprimés à l'endroit indiqué sur la plaquette.

Le moment de la prise du comprimé au cours de la journée est sans importance, mais il faut prendre les comprimés plus ou moins au même moment chaque jour.

- Oubli de comprimés

Si la femme a oublié de prendre un comprimé, elle doit le prendre le plus rapidement possible. Si l'oubli remonte à plus de 24 heures, elle ne doit pas prendre un comprimé supplémentaire. Si elle a oublié plusieurs comprimés, des saignements peuvent apparaître.

Des saignements se produisent généralement pendant la période de 7 jours sans comprimés, quelques jours après la prise du dernier comprimé.

4.2.2 Mode d'administration

Voie orale.

4.2.3 Informations complémentaires concernant des populations particulières

4.2.3.1 Population pédiatrique

L'utilisation de Cyclocur n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents.

4.2.3.2 Patients âgées

L'expérience est limitée en ce qui concerne l'utilisation de Cyclocur chez les personnes âgées.

4.2.3.3 Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Cyclocur n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Cyclocur est contre-indiqué chez les femmes qui ont une maladie grave du foie (voir rubrique 4.3). Les femmes atteintes d'insuffisance de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées et en cas de détérioration des marqueurs de la fonction hépatique, l'utilisation du THS doit être arrêtée (voir rubrique 4.4).

4.2.3.4 Patients souffrant d'insuffisance rénale

Cyclocur n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

4.3 Contre-indications

- Présence ou suspicion de cancer mammaire ; antécédent de cancer mammaire

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Présence ou suspicion de tumeurs cancéreuses sensibles aux œstrogènes (p.ex. carcinome de l'endomètre).
- Saignements vaginaux de cause indéterminée.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Antécédents ou présence de thrombo-embolies veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Présence d'affections thrombophiliques (p.ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Maladie thrombo-embolique artérielle active ou récente (p.ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées.
- Porphyrisme.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement des symptômes postménopausiques, un THS ne peut être instauré que pour les symptômes qui ont une influence négative sur la qualité de vie. Dans tous les cas, le rapport risque/bénéfice doit être évalué soigneusement au moins une fois par an et le THS ne peut être poursuivi que si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Les preuves relatives aux risques associés à un THS dans le traitement d'une ménopause précoce sont limitées. Mais au vu du faible risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport entre les avantages et les inconvénients peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen médical / suivi

Une anamnèse personnelle et familiale complète doit précéder l'instauration d'un traitement hormonal de substitution (THS) ou la reprise du traitement après une interruption. Un examen clinique (incluant un examen gynécologique et une mammographie) doit être réalisé sur la base de cette anamnèse, des contre-indications et des mesures de précaution. Pendant toute la durée du traitement, il est recommandé de pratiquer des contrôles réguliers, dont la fréquence et la nature seront adaptées individuellement. Les patientes doivent être informées des modifications survenant au niveau de leurs seins qui doivent les inciter à consulter leur médecin ou leur infirmier/-ère (voir «Carcinome mammaire» dans la suite de cette notice).

Les examens, y compris d'imagerie médicale appropriée comme une mammographie, doivent être exécutés conformément aux directives en vigueur pour les femmes en bonne santé, adaptées aux besoins cliniques individuels.

Affections nécessitant un contrôle

Si la patiente souffre ou a souffert de l'une des affections suivantes et/ou si l'une des affections suivantes s'est aggravée pendant une grossesse ou un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être soumise à un contrôle plus étroit. Il faut tenir compte du fait que ces affections peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par Cyclocur, en particulier en cas de :

- Léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose
- Facteurs de risque de maladies thrombo-emboliques (voir plus loin)
- Facteurs de risque de tumeurs sensibles aux œstrogènes (p.ex. cancer du sein chez un parent au premier degré)
- Hypertension
- Maladies du foie (p.ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans symptômes vasculaires

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Cholélithiase
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédent d'hyperplasie de l'endomètre (voir plus loin)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose
- Chorea minor

Motifs d'arrêt immédiat du traitement :

L'hormonothérapie de substitution doit être arrêtée immédiatement en cas de mise au jour d'une contre-indication et dans les situations suivantes :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Hausse significative de la tension artérielle
- Première apparition d'une céphalée de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Chez les femmes qui ont un utérus intact, le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome de l'endomètre est augmenté lors d'utilisation prolongée d'œstrogènes seuls. Le risque accru de carcinome de l'endomètre signalé chez les utilisatrices de préparations d'œstrogènes est 2 à 12 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque reste accru pendant au moins 10 ans.

L'association cyclique d'une préparation d'œstrogènes et d'un progestatif pendant au moins 10 jours par mois/cycle de 28 jours ou le traitement continu par une préparation œstroprogestative chez les femmes ayant toujours leur utérus les protège contre le risque accru associé aux préparations d'œstrogènes.

Des hémorragies intercurrentes ou des épisodes de spotting peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. Si les hémorragies intercurrentes ou les épisodes de spotting interviennent pour la première fois après une utilisation prolongée ou s'ils persistent après l'arrêt du traitement, il est indiqué de procéder à des examens complémentaires. Ces examens peuvent inclure une biopsie de l'endomètre en vue d'exclure une tumeur maligne.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif ou chez celles prenant un THS à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement œstroprogestatif combiné

- L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS œstroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement à base d'œstrogène seul

- L'étude Women's Health Initiative (WHI) n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque

de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8) .

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

L'utilisation d'un THS, surtout à base d'une association œstroprogestative, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut entraver la détection radiologique d'un carcinome mammaire.

Carcinome ovarien

Le carcinome ovarien est beaucoup plus rare que le carcinome mammaire. Les données épidémiologiques issues d'une vaste méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes sous THS à base d'estrogène seul ou sous THS combiné estroprogestatif. Ce risque devient apparent dans les 5 ans d'utilisation et diminue au fil du temps après l'arrêt du traitement. Certaines autres études, dont l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation d'un THS œstroprogestatif peut être associée à un risque équivalent ou un peu plus faible (voir rubrique 4.8).

Thrombo-embolies veineuses

L'hormonothérapie de substitution a été associée à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de survenue d'une thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Le risque est plus élevé durant la première année d'utilisation du THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

Le risque de TEV est accru en cas d'affection thrombophilique connue et le THS pourrait encore aggraver ce risque. Le THS est dès lors contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque de TEV généralement reconnus sont : l'utilisation d'œstrogènes, un âge avancé, une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la grossesse/la période postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne le rôle potentiel des varices dans la TEV.

Comme pour tous les patients en période postopératoire, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir la survenue d'une TEV après une intervention. Dans le cas d'une chirurgie programmée qui sera suivie d'une immobilisation prolongée, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit pas être réinstauré tant que la femme n'a pas retrouvé sa mobilité complète.

Chez les femmes sans antécédents de TEV, mais dont un parent au premier degré a eu une thrombose à un jeune âge, un dépistage pourrait être indiqué après une information complète quant aux limitations de ce type de dépistage (qui ne permet d'identifier qu'une partie des affections thrombophiliques). En cas d'identification d'une affection thrombophilique autre qu'une thrombose dans la famille ou en présence d'une affection « grave » (p.ex. déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou association de plusieurs affections), le THS est contre-indiqué.

Chez les patientes qui sont déjà sous traitement anticoagulant, il convient de soupeser soigneusement les avantages et les inconvénients du traitement.

Si une TEV survient pendant le traitement, ce dernier doit être arrêté immédiatement. Les patientes doivent être invitées à prendre immédiatement contact avec leur médecin si elles présentent des symptômes susceptibles d'évoquer un accident thrombo-embolique (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, souffle court).

Chez les femmes qui cumulent plusieurs facteurs de risque ou qui présentent un facteur de risque très grave, il sera tenu compte de la possibilité d'une augmentation synergique du risque de thrombose. Ce risque accru peut être supérieur à la somme des risques liés aux différents facteurs pris séparément. Le THS ne doit pas être prescrit si le rapport risque/bénéfice est négatif.

Maladies coronariennes

Les études contrôlées randomisées n'ont pas révélé de preuves indiquant un effet protecteur contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans coronaropathies existantes recevant une préparation œstroprogestative ou à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstroprogestatif combiné

Le risque relatif de maladies coronariennes pendant l'utilisation d'un THS œstroprogestatif est légèrement accru. Le risque absolu initial de maladies coronariennes étant fortement lié à l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladies coronariennes découlant de l'utilisation d'un THS œstroprogestatif est très faible chez les femmes saines récemment ménopausées. Mais ce nombre augmentera avec l'âge.

Traitement à base d'œstrogène seul

Des données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes ayant subi une hystérectomie et ayant reçu un traitement à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement par association œstroprogestative et par œstrogènes seuls est associé à un risque 1 à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque relatif ne change ni avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Toutefois, le risque absolu initial d'accident vasculaire cérébral (AVC) étant fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les utilisatrices de THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Hépatite C

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Voir rubrique 4.5.

Autres affections

- Les œstrogènes peuvent provoquer une rétention d'eau. Les patientes dont la fonction cardiaque ou rénale est diminuée doivent dès lors être observées étroitement.
- Les femmes avec hypertriglycémie existante doivent être suivies attentivement pendant l'utilisation d'un THS, car, dans de rares cas, chez ces femmes traitées par œstrogènes, les triglycérides plasmatiques ont connu une forte augmentation, entraînant une pancréatite.

- Les œstrogènes causent une augmentation de la TBG (*thyroxine-binding globulin*, globuline fixant la thyroxine), ce qui entraîne une élévation de la concentration de l'hormone thyroïdienne circulante, mesurée par PBI (*protein-bound iodine*, iode lié aux protéines), des taux de T4 (mesurés sur colonne ou par RIA) ou des taux de T3 (mesurés par RIA). La fixation de la T3 sur une résine échangeuse d'ions diminue à cause des concentrations élevées de TBG. Les valeurs de T3 et de T4 libres restent inchangées. Les concentrations sériques d'autres protéines fixatrices peuvent également être augmentées, notamment la CBG (*corticoid-binding globulin*, transcortine) et la SHBG (*sex hormone-binding globulin*, protéine porteuse des stéroïdes sexuels), entraînant respectivement une élévation des taux sanguins de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent augmenter (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe quelques indications d'un risque accru de démence potentielle chez les femmes qui commencent à utiliser un THS combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.
- Les œstrogènes sont connus pour augmenter la disposition à former des calculs biliaires. Certaines femmes sont prédisposées à développer une affection de la vésicule biliaire pendant une œstrogénothérapie.
- Un chloasma survient de temps à autre, surtout chez les femmes qui ont développé antérieurement un masque gravidique. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil et aux rayons UV pendant l'utilisation d'un THS.

Cyclocur ne peut pas être utilisé comme moyen de contraception.

Si elles ne veulent pas d'enfant, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales (à l'exception de la méthode du calendrier selon Knaus-Ogino et de la méthode sympto-thermique).

Plus la durée du traitement augmente, plus l'absence de saignements pendant l'intervalle sans comprimés est fréquente. S'il existe un risque que la patiente soit enceinte, la prise du traitement doit être interrompue jusqu'à l'exclusion d'une grossesse.

Avant l'instauration du traitement de l'aménorrhée secondaire par Cyclocur, il convient d'exclure tout adénome hypophysaire à prolactine, car, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'un développement des macroadénomes sous l'effet de doses relativement élevées d'œstrogènes.

Après la régression d'une hépatite virale, on attendra environ 6 mois avant d'utiliser une préparation telle que Cyclocur.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.

Chaque comprimé enrobé contient de lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Chaque comprimé enrobé contient de saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Remarque : les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

- Effets d'autres médicaments sur Cyclocur

Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité des THS par induction enzymatique) :

La métabolisation des œstrogènes [et des progestatifs] peut augmenter lors de l'utilisation simultanée d'inducteurs d'enzymes qui métabolisent les médicaments, notamment les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (p.ex. les barbituriques, la phénytoïne, primidone, la carbamazépine) et les agents anti-infectieux (p.ex. la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz) et éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Sur le plan clinique, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet et des modifications dans le schéma des saignements utérins.

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

Molécules ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles:

Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des estrogènes [ou des progestatifs ou les deux]. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées.

Molécules diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques):

Les inhibiteurs puissants ou modérés du cytochrome P3A4 comme les antifongiques azolés (par exemple : fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple : clarithromycine, erythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques d'estrogènes [ou de progestatifs ou les deux].

Dans de rares cas, une réduction du taux d'œstradiol a été observée pendant l'utilisation concomitante de certains antibiotiques (p.ex. les pénicillines et la tétracycline).

Des substances subissant une conjugaison substantielle (p.ex. le paracétamol) peuvent augmenter la biodisponibilité de l'œstradiol par inhibition compétitive avec le système de conjugaison pendant l'absorption.

Dans des cas individuels, les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent se modifier suite à l'effet sur la tolérance au glucose.

La posologie des anticoagulants oraux doit éventuellement être adaptée.

Effets d'un THS à base d'œstrogènes sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de la lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on peut s'attendre à ce qu'une interaction similaire existe. Ceci

peut conduire à une réduction du contrôle des crises d'épilepsie chez les femmes prenant les deux médicaments de façon concomitante.

- Autres interactions

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. De plus, des élévations d'ALAT ont également été observées chez des patients traités par glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir chez des femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des contraceptifs hormonaux combinés.

Antiviraux à action directe (AAD) et médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol

Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des oestrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun oestrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres oestrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse suivante : ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.4).

Des tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes sexuels peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (de transport) telles que la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications restent généralement dans une fourchette normale. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.4 «Autres affections».

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Cyclocur est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant l'utilisation de Cyclocur, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Les données cliniques disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées montrent que le norgestrel n'a pas d'effet délétère sur le fœtus.

À ce jour, les résultats de la majorité des études épidémiologiques pertinentes pour l'évaluation des effets produits par une exposition fœtale accidentelle à des associations œstroprogestatives ne n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni fœtotoxique.

Allaitement

Cyclocur est contre-indiqué pendant la période d'allaitement. De petites quantités d'hormones sexuelles peuvent être excrétées dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet n'a été observé sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de Cyclocur.

4.8 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables associés à l'utilisation d'un THS, les plus graves sont mentionnés à la rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Autres effets indésirables signalés par les utilisatrices de THS (données consécutives à la mise sur le marché) :

Système d'organes	fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections du système immunitaire		réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	prise de poids, perte de poids		
Affections psychiatriques		humeur dépressive	anxiété, diminution ou augmentation de la libido
Affections du système nerveux	céphalées	vertiges	migraine
Affections oculaires		troubles visuels	intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		palpitations	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales	dyspepsie	sensation de ballonnement, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée, prurit	érythème noueux, urticaire	hirsutisme, acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	saignements utérins/vaginaux, y compris spotting (saignements irréguliers, qui s'atténuent généralement avec la poursuite du traitement)	seins douloureux ou sensibles	dysménorrhée, écoulement vaginal, syndrome prémenstruel, augmentation du volume des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdèmes	fatigue

Le terme MedDRA le plus adapté est utilisé pour décrire un effet indésirable déterminé. Bien qu'ils ne soient pas mentionnés, les synonymes et affections apparentées doivent également être pris en compte.

Risque de cancer du sein

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Une augmentation du risque jusqu'à 2 fois de diagnostic de carcinome mammaire a été signalé chez les femmes ayant utilisé un THS associant un œstrogène et un progestatif pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- L'ampleur du risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association œstroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0

* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²).

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Âge au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association œstroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8

* Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Études WHI aux États-Unis – risque supplémentaire de carcinome mammaire après 5 ans d'utilisation

Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
THS œstrogénique à base de CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
THS œstroprogestative à base de CEE+MPA^b			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

^a Étude WHI menée parmi des femmes sans utérus, où aucune augmentation du risque de carcinome

mammaire n'a été observée.

b Lorsque l'analyse était limitée aux femmes qui n'utilisaient pas de THS avant le début de l'étude, aucune aggravation du risque n'était notée pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Risque de carcinome de l'endomètre

Femmes postménopausées avec un utérus intact

Le risque de carcinome de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 non-utilisatrices de THS qui ont un utérus intact. Chez les femmes qui ont un utérus intact, l'utilisation d'un œstrogène en monothérapie est déconseillée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée d'utilisation de l'œstrogène en monothérapie et de la dose utilisée, l'augmentation du risque de carcinome de l'endomètre observée dans les études épidémiologiques augmentait de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes dans la tranche d'âge entre 50 et 65 ans.

L'ajout d'un progestatif à la monothérapie œstrogénique pendant un minimum de 10 jours par cycle peut prévenir cette augmentation de risque. Dans l'étude Million Women Study, le risque de cancer de l'endomètre n'a pas augmenté sur 5 ans de THS (séquentiel ou continu) œstroprogestatif (RR de 1,0 (0,8 - 1,2)).

Carcinome ovarien

L'utilisation d'un œstrogène en monothérapie ou d'un THS associant un œstrogène et un progestatif a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques met en évidence une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant actuellement un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THS (RR 1,43, IC à 95 % 1,31 – 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui prennent un THS pendant 5 ans, le risque est d'environ 1 cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un cancer de l'ovaire sera diagnostiqué chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de 5 ans.

Risque de thrombo-embolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Ce risque est plus grave durant la première année sous THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont reproduits ci-dessous :

Études WHI – risque supplémentaire de TEV pendant 5 ans d'utilisation			
Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
		THS par œstrogène oral en monothérapie^a	
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
		THS par association œstroprogestative orale	
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Étude menée parmi des femmes sans utérus.

Risque de coronaropathies

Le risque de maladies coronariennes est légèrement accru chez les utilisatrices âgées de plus de 60 ans sous THS associant un œstrogène et un progestatif (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un œstrogène en monothérapie et d'une association œstroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas accru pendant l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif est indépendant de l'âge et de la durée d'utilisation. Cependant, comme le risque initial dépend fortement de l'âge de la patiente, le risque d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de THS augmente généralement avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Études WHI combinées – risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral ischémique^a pendant 5 années d'utilisation			
Groupe d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le groupe placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a Aucune distinction n'a été faite entre accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif :

- Affections biliaires.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire.
- Probable démence après 65 ans (voir rubrique 4.4).
- Chez les femmes atteintes d'angio-œdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et, chez certaines femmes, une hémorragie de privation. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

- **Valérate d'estradiol**

Le principe actif valérate d'estradiol, un produit de la 17 β -estradiol synthétique, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol humain endogène. Il pallie la perte de production d'œstrogènes chez la femme postménopausée et soulage les symptômes de la ménopause. Les œstrogènes préviennent la perte de masse osseuse consécutive à la ménopause ou à une ovariectomie.

- **Norgestrel / Levonorgestrel**

Le principe actif norgestrel/levonorgestrel est un progestatif de synthèse.

Etant donné que les œstrogènes stimulent la prolifération de l'endomètre, ils augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre lorsqu'ils ne sont pas associés à un progestatif. L'ajout d'un progestatif réduit fortement ce risque induit par les œstrogènes chez les femmes qui n'ont pas subi d'hystérectomie.

Par la composition et le schéma cyclique de Cyclocur, comportant une phase d'administration d'œstrogènes seuls de 11 jours, une association œstroprogestative de 10 jours et une période sans traitement de 7 jours, un cycle menstruel s'établit chez les femmes ayant un utérus intact et prenant régulièrement le produit.

Pendant l'utilisation de Cyclocur, l'ovulation n'est pas inhibée et la production endogène d'hormones est à peine influencée. Le produit peut être utilisé chez les jeunes femmes pour établir ou régulariser le cycle, ainsi que pour traiter les règles irrégulières chez les femmes durant la pérимénopause.

Informations issues des études cliniques

- Soulagement des symptômes du déficit en œstrogènes
 - Pendant le climatère, la diminution progressive – jusqu'à la cessation – de la sécrétion ovarienne d'œstradiol peut entraîner une instabilité de la thermorégulation, provoquant des bouffées de chaleur associées à des troubles du sommeil et à une hypersudation. Les signes d'involution de la peau et des muqueuses (en particulier dans la région de l'appareil urogénital) peuvent être influencés favorablement. Les autres symptômes du syndrome climatérique, moins spécifiques mais souvent signalés incluent : douleurs angineuses, palpitations, irritabilité, nervosité, manque d'énergie, difficultés de concentration, pertes de mémoire, baisse de libido et douleurs articulaires et musculaires. Le THS soulage un bon nombre de ces symptômes liés à un déficit d'œstradiol chez la femme ménopausée.
 - Le THS a un effet positif sur la teneur en collagène de la peau et sur l'épaisseur de la peau, et peut retarder la formation des rides.
 - Le soulagement des symptômes ménopausiques était atteint dès les premières semaines de traitement.
 - L'association d'un progestatif à un schéma substitutif des œstrogènes pendant au moins 10 jours par cycle, comme c'est le cas de Cyclocur, réduit le risque d'hyperplasie endométriale et le risque associé d'adénocarcinome chez les femmes non hystérectomisées. Rien n'indique que l'association d'un progestatif à un schéma substitutif des œstrogènes altère l'efficacité de l'œstrogène dans ses indications approuvées.
- Prévention de l'ostéoporose
 - Le déficit en œstrogènes observé durant la ménopause est associé à une augmentation du remodelage osseux et à une diminution de la masse osseuse. Le THS réduit la résorption osseuse et retarde ou arrête la perte de masse osseuse

consécutives à la ménopause. Rien n'indique que le THS restaure la masse osseuse antérieure à la ménopause.

- L'effet produit par les œstrogènes sur la densité minérale osseuse dépend de la dose. La protection est efficace tant que le traitement est maintenu. Après l'arrêt du THS, la masse osseuse régresse à une vitesse similaire à celle notée chez les femmes non traitées.
- Les données issues de l'étude WHI et des méta-analyses montrent que l'utilisation d'un THS, seul ou associé à un progestatif – administré à des femmes essentiellement en bonne santé – réduit le risque de fracture de hanche, de fracture vertébrale et d'autres fractures ostéoporotiques. Le THS peut aussi prévenir les fractures chez les femmes qui présentent une faible densité osseuse et / ou une ostéoporose établie, mais les preuves étayant cet effet sont encore limitées.

Des études observationnelles et l'étude WHI sur l'association d'estrogènes conjugués équins (ECE) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) suggèrent une réduction de la morbidité par cancer du côlon chez les femmes ménopausées sous THS. L'étude WHI sur l'utilisation d'ECE seuls n'a pas observé de réduction du risque. On ignore si ces résultats peuvent être étendus à d'autres préparations de THS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Valérate d'estradiol

Absorption

Le valérate d'estradiol est absorbé rapidement et complètement. L'ester stéroïdien est scindé en estradiol et acide valérique pendant l'absorption et le premier passage hépatique. Dans le même temps, l'estradiol est largement métabolisé, p.ex. en estrone, en estriol et en sulfate d'estrone. La biodisponibilité de l'estradiol n'est que de 3 % environ après administration orale de valérate d'estradiol. La nourriture n'influence pas la biodisponibilité de l'estradiol.

Distribution

Des concentrations sériques maximales d'estradiol d'environ 30 pg/ml sont généralement atteintes dans les 4 à 9 heures suivant la prise du comprimé. La concentration sérique d'estradiol retombe à environ 15 pg/ml dans les 24 heures suivant la prise du comprimé.

L'estradiol se lie à l'albumine et à la SHBG (*sex hormone-binding globulin*, globuline liant les stéroïdes sexuels). La liaison à la SHBG est cependant plus faible que celle du lévonorgestrel. La fraction sérique d'estradiol non lié est d'environ 1 à 1,5 % et la fraction liée à la SHBG varie entre 30 et 40 %.

Le volume de distribution apparent de l'estradiol après une administration intraveineuse unique est d'environ 1 l/kg.

Biotransformation

Après clivage de l'ester du valérate d'estradiol exogène, le métabolisme du médicament suit les voies de biotransformation de l'estradiol endogène. Le métabolisme de l'estradiol s'effectue principalement dans le foie mais également en dehors du foie, p. ex. au niveau des intestins, des reins, des muscles squelettiques et des organes cibles. Ces processus donnent lieu à la formation d'estrone, d'estriol, de catécholestrogènes et de sulfo- et glucuroconjugués de ces composants. Tous ces composants sont nettement moins œstrogéniques, voire non œstrogéniques.

Élimination

La clairance sérique totale de l'estradiol après une administration intraveineuse unique, montre des valeurs très variables allant de 10 à 30 ml/min/kg. Une fraction déterminée des métabolites de l'estradiol est excrétée dans la bile et subit une circulation dite entéro-hépatique. Enfin, les métabolites de l'estradiol sont principalement excrétés dans l'urine sous forme de sulfates et de glucuroconjugués.

État d'équilibre

Par rapport à l'administration d'une dose unique, après des administrations multiples, on observe un taux d'estradiol sérique environ deux fois plus élevé. En général, la concentration d'estradiol varie entre 30 (niveau minimal) et 60 pg/ml (niveau maximal). L'estrone, un métabolite moins œstrogénique, atteint des concentrations sériques jusqu'à 8 fois supérieures, le sulfate d'estrone peut atteindre des concentrations environ 150 fois plus élevées. Deux à 3 jours après l'arrêt du traitement par Cyclocur, les taux d'estradiol et d'estrone reviennent à leurs niveaux antérieurs au traitement. On n'observe aucune différence notable des taux d'œstrogène entre la phase de traitement par le valérate d'estradiol seul et celle en association avec le norgestrel.

- Norgestrel

Absorption

Après administration orale, le norgestrel est entièrement et rapidement absorbé. Le composant actif du norgestrel racémate est le lévonorgestrel, qui est entièrement biodisponible dans le racémate pour environ la moitié de la dose de norgestrel.

Distribution

En moyenne, les concentrations sériques maximales de lévonorgestrel de 7-8 ng/ml sont déjà atteintes 1 à 1,5 heure après une administration unique de Cyclocur. Ensuite, les taux plasmatiques de lévonorgestrel diminuent en deux phases avec un temps de demi-vie moyen de 27 heures et ils atteignent des concentrations minimales d'environ 1 ng/ml, 24 heures après l'administration.

Le lévonorgestrel se lie à l'albumine sérique et à la SHBG. Environ 1 à 1,5 %, seulement, de la concentration sérique totale de lévonorgestrel ne se lie pas aux protéines. Les fractions relatives du lévonorgestrel libre, lié à l'albumine et lié à la SHBG sont fortement dépendantes de la concentration sérique de SHBG. Après induction des protéines de liaison, la fraction liée à la SHBG augmente, tandis que les fractions non liée et liée à l'albumine diminuent. À la fin de la phase d'administration d'œstrogènes seuls d'un cycle de traitement par Cyclocur, la concentration sérique de SHBG atteint son niveau le plus élevé, qui diminue ensuite jusqu'à sa valeur minimale, à la fin de la phase combinée. Conformément à cela, la fraction libre de lévonorgestrel s'élève à environ 1% au début et à environ 1,5% à la fin de la phase combinée. Les fractions correspondantes de lévonorgestrel lié à la SHBG s'élèvent respectivement à 70% et à 65%.

Biotransformation

Le norgestrel est complètement métabolisé. La biotransformation de la substance active lévonorgestrel suit les voies connues du métabolisme stéroïdien. On ne connaît pas de métabolites pharmacologiques actifs.

Élimination

La vitesse de clairance totale du lévonorgestrel du sérum s'élève à 1 ml/min/kg.

Avec une demi-vie d'environ 1 jour, les métabolites du norgestrel sont excrétés en proportions plus ou moins égales dans l'urine et la bile.

État d'équilibre

Selon la demi-vie du lévonorgestrel lors de l'élimination du sérum, on peut s'attendre à une accumulation de la substance active. Par conséquent, on observe une augmentation des taux d'environ 1 ng/ml après une administration répétée. Suite à la modification simultanée de la capacité de liaison aux protéines durant le traitement (diminution de la concentration de SHBG), l'aire sous la courbe « taux sérique/temps » n'est cependant pas substantiellement différente entre le début et la fin des 10 jours de traitement avec l'association œstroprogestative. On n'observe donc pas d'accumulation de lévonorgestrel dans le sérum après une administration répétée de Cyclocur.

5.3 Données de sécurité préclinique

- **Carcinogénicité**

Les résultats d'études de toxicologie en administration répétée des deux substances actives ne révèlent aucun risque spécifique de formation de tumeurs chez l'homme.

Cependant, il faut se rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

- **Embryotoxicité / tératogénicité**

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé aucun potentiel tératogène du lévonorgestrel (LNG), ni aucun risque de virilisation des fœtus femelles dus à un effet androgénique partiel du LNG aux doses thérapeutiques. La grossesse constitue néanmoins une contre-indication à l'utilisation de Cyclocur.

Étant donné que des concentrations sériques non physiologiques d'estradiol ne sont pas atteintes après l'administration du valérate d'estradiol, il n'existe aucune preuve d'un risque pour le fœtus dû à ce composant du médicament.

- **Mutagénicité**

Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* avec le 17 β -œstradiol ou avec le LNG (c'est-à-dire l'énantiomère pharmacologique actif du norgestrel) n'ont révélé aucun potentiel mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone

Talc

Stéarate de magnésium

Saccharose

Macrogol 6000

Carbonate de calcium

Cire de montanglycol (Cera E)

Glycérol à 85 %

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune - pigment (E172)

Oxyde de fer rouge - pigment (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Résumé des Caractéristiques du Produit

Plaquettes en PVC/Alu contenant 11 comprimés enrobés blancs et 10 comprimés enrobés brun clair (21 comprimés).

Présentations :

1 x 21 comprimés enrobés

3 x 21 comprimés enrobés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE096476

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/09/1975

Date de dernier renouvellement : 15/01/1999

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2025