

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyclocur, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke witte omhulde tablet bevat 2 mg estradiolvaleraat.

Elke lichtbruine omhulde tablet bevat 2 mg estradiolvaleraat en 0,50 mg norgestrel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke witte omhulde tablet bevat 46,2 mg lactose (als monohydraat) en 34,0 mg sucrose.

Elke lichtbruine omhulde tablet bevat 45,7 mg lactose (als monohydraat) en 33,4 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Hormoonsubstitutie therapie (HST) bij symptomen van estrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, bij hypogonadisme, castratie of primair falen van de ovaria.
- Preventie van osteoporose bij post-menopauzale vrouwen met een hoog risico van toekomstige breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose (zie ook rubriek 4.4). Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van vrouwen boven de 65 jaar.
- Behandeling van primaire en secundaire amenorree.

4.2. Dosering en wijze van toediening

4.2.1 Dosering

- Hoe beginnen met Cyclocur:

Patiënten die nog menstrueren, beginnen het gebruik op de 5de cyclusdag (1ste dag van de menstruatie = 1ste dag van de cyclus).

Patiënten met amenorree of zeer onregelmatige bloedingen of patiënten in de postmenopauze, kunnen met Cyclocur elk ogenblik beginnen, na uitsluiten van zwangerschap (zie rubriek 4.6).

- Dosering

Eén witte tablet per dag gedurende de eerste 11 dagen, gevolgd door één lichtbruine tablet per dag gedurende 10 dagen. Aansluitend op de 21 dagen van tabletinname komt er een tablet-vrije periode van 7 dagen.

- **Wijze van toediening**

Elke blisterverpakking omvat een behandeling voor 21 dagen. Na de tablet-vrije periode van 7 dagen, moet met de nieuwe blisterverpakking begonnen worden op dezelfde dag van de week als de vorige blisterverpakking. De tabletten moeten ingeslikt worden met wat vloeistof. De innamevolgorde wordt aangegeven door de pijlen op de blisterverpakking. Bij het opstarten en voortzetten van de behandeling van post-menopauzale symptomen moet de laagste werkzame dosis voor de kortste duur (zie ook rubriek 4.4) worden gebruikt.

In de Cyclocur verpakking zitten zeven stickers elk met de zeven dagen van de week erop. De weeksticker die begint met de dag waarop begonnen wordt met innemen van de tabletten, wordt op de aangegeven plaats op de blisterverpakking gekleefd.

Het is niet van belang op welk tijdstip van de dag wordt begonnen met de inname, als de tabletten maar dagelijks rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

- **Vergeeten tabletten**

Als de vrouw een tablet vergeet te nemen, dient ze de tablet zo snel mogelijk te nemen. Als er meer dan 24 uur verstreken zijn, moet er geen extra tablet genomen worden. Als meerdere tabletten vergeten worden, kunnen bloedingen voorkomen. Bloedingen treden meestal op tijdens de tablet-vrije periode van 7 dagen, een paar dagen na inname van de laatste tablet.

4.2.2 Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.2.3 Aanvullende informatie over speciale populaties

4.2.3.1 Pediatriche patiënten

Cyclocur is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

4.2.3.2 Ouderen

Er is slechts beperkte ervaring met Cyclocur bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

4.2.3.3 Patiënten met leverinsufficiëntie

Cyclocur werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Cyclocur is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3). Bij vrouwen met een verminderde leverfunctie is nauwlettend toezicht nodig en in geval van verslechtering van de leverfunctiemarkers moet het gebruik van HST worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

4.2.3.4 Patiënten met nierinsufficiëntie

Cyclocur werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

4.3. Contra-indicaties

- Aanwezigheid of vermoeden van borstkanker; verleden van borstkanker
- Aanwezigheid of vermoeden van estrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumcarcinoom).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van veneuze trombo-embolieën of bestaande veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Porfyrie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van post-menopauzale symptomen mag de HST alleen worden ingezet voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen voortgezet worden zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

Bewijs betreffende de risico's die geassocieerd worden met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Maar vanwege het lage absolute risico bij jonge vrouwen kan de balans van voor- en nadelen voor deze vrouwen gunstiger zijn dan voor oudere vrouwen.

Medisch onderzoek / follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstsonderzoek) dient plaats te vinden afgaande op deze anamnese, de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen. Tijdens de behandelingsperiode worden geregelde controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts of verpleegkundige moeten raadplegen (zie verder "Mammacarcinoom").

De onderzoeken, met inbegrip van geschikte technieken voor beeldvorming, b.v. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor gezonde vrouwen, aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien een van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens de behandeling met Cyclocur, in het bijzonder bij:

- Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriosis

Samenvatting van de kenmerken van het product

- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- Risicofactoren voor estrogeengevoelige tumoren (bv. borstkanker bij eerstegraads familielid)
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematodes
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose
- Chorea minor

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

De hormoonsuppletie therapie dient onmiddellijk te worden gestaakt indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Bij vrouwen met een intacte uterus is de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van oestrogenen alleen. Het gerapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de oestrogeendosering (zie rubriek 4.8). Na het stoppen van de behandeling blijft het risico tenminste 10 jaar verhoogd.

Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 10 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling bij vrouwen met een uterus, beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden gedurende de eerste maanden van de behandeling. Als doorbraakbloedingen of spotting voor het eerst na langdurig gebruik optreden of als ze aanhouden na het beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om maligniteit uit te kunnen sluiten.

Mammacarcinoom

Uitkomsten van klinisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie of HST met alleen oestrogeen gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

HST met een oestrogeen-progestageencombinatie

- Het gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die HST met een oestrogeen-progestageencombinatie gebruiken. Dit verhoogde risico treedt op na ongeveer 3 (1-4) jaar gebruik (zie rubriek 4.8).

HST met alleen oestrogeen

- De WHI heeft geen verhoging van het risico op borstkanker aangetoond bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST gebruiken met enkel estrogenen. Observatieel onderzoek heeft voornamelijk een kleine verhoging waargenomen van het risico op het diagnosticeren van borstkanker dat lager is dan het risico dat is aangetroffen bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties (zie rubriek 4.8).

Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, vooral estrogeen-progestageen combinatietherapie, verhoogt de densiteit van de mammografische beelden, wat storend kan zijn voor de radiologische detectie van mammacarcinoom.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Epidemiologische gegevens van een grote meta-analyse wijzen op een licht verhoogd risico bij vrouwen die een HST met alleen estrogeen of een combinatie van estrogeen en progestageen innemen. Dat wordt duidelijk binnen 5 jaar gebruik en vermindert mettertijd na stopzetting van de HST. Sommige andere studies, waaronder de WHI studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST geassocieerd kan worden met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën

Hormoonsuppletie therapie is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diepe veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST-behandeling dan hierna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende trombofilie hebben een verhoogde kans op VTE en HST zou dit risico nog verder kunnen verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van estrogenen, een hogere leeftijd, een grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle post-operatieve patiënten dienen profylactische maatregelen te worden overwogen om VTE na chirurgie te voorkomen. Wanneer na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken vóór de ingreep te onderbreken. De behandeling moet niet worden hervat alvorens de vrouw volledig mobiel is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd). Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die zich onderscheidt van trombose bij familieleden of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

Indien een VTE optreedt tijdens de behandeling, moet de inname worden gestopt. De patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts in geval potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Bij vrouwen die een combinatie van risicofactoren hebben of die een individuele risicofactor met grotere ernst vertonen, dient men rekening te houden met het potentieel voor een toegenomen synergetisch risico op trombose. Dit toegenomen risico kan groter zijn dan het cumulatieve risico van de factoren. HST dient niet voorgeschreven te worden in geval van een negatieve risico-baten beoordeling.

Coronaire hartziekten

Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen van een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van estrogeen-progestageen of alleen estrogeen kregen.

Behandeling met een combinatie van estrogeen en progestageen

Het relatieve risico op coronaire hartziekten gedurende gecombineerde estrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten ten gevolge van estrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden.

Enkel estrogeen

Uit gerandomiseerde gecontroleerde gegevens werd geen verhoogd risico op coronaire hartziekte gevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met alleen estrogeen kregen.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde estrogeen-progestageen therapie en estrogeen monotherapie worden in verband gebracht met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze.

Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Hepatitis C

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook transaminase (ALAT)-verhogingen waargenomen bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir bij vrouwen die ook ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)waarde die vergelijkbaar was met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen die deze andere oestrogenen kreeg, is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden. Zie rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

- Estrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met verminderde hart- of nierfunctie dienen derhalve nauwgezet te worden geobserveerd.
- Vrouwen met een bestaande hypertriglyceridemie moeten tijdens HST nauwlettend worden gevolgd, omdat in zeldzame gevallen bij vrouwen met deze afwijking onder behandeling met estrogenen, de plasmatriglyceriden sterk stegen en tot pancreatitis hebben geleid.
- Estrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook verhoogd zijn in het serum, zoals het corticoïdbindend globuline (CBG) en het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/reninesubstraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).
- HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die beginnen met het gebruik van continue combinatie HST of estrogeen monotherapie HST op een leeftijd van boven de 65 jaar.
- Het is gekend dat estrogenen het vermogen om galstenen te vormen vergroten. Sommige vrouwen hebben een voorbeschikking om een aandoening van de galblaas te ontwikkelen tijdens estrogeentherapie.

- Chloasma treedt nu en dan op, vooral bij vrouwen die chloasma gravidarum reeds eerder ontwikkelden. Bij vrouwen met neiging tot chloasma, moet tijdens HST gebruik blootstelling aan de zon en ultraviolette straling vermeden worden.

Cyclocur kan niet gebruikt worden als contraceptivum.

Bij vrouwen op fertile leeftijd moeten in voorkomend geval ter bescherming tegen conceptie niet-hormonale methoden aangewend worden (met uitzondering van de kalendermethode volgens Knaus-Ogino en de temperatuurmethode).

Met toenemende duur van de behandeling komt het uitblijven van de bloedingen tijdens het innamevrije interval vaker voor. Wanneer de mogelijkheid van een zwangerschap in aanmerking komt, dan moet het innemen worden onderbroken tot zij is uitgesloten.

Voor de behandeling van een secundaire amenorroe met Cyclocur moet een prolactineproducerende hypofysetumor worden uitgesloten, gezien volgens de huidige stand van de wetenschappelijke kennis niet kan uitgesloten worden dat macroadenomen vergroten wanneer zij gedurende lange tijd onder invloed zijn van vrij hoge estrogeendosissen.

Na de regressie van een virushepatitis zal men ongeveer 6 maanden wachten alvorens preparaten zoals Cyclocur te gebruiken.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Elke omhulde tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke omhulde tablet bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Cyclocur

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie), bijv.:

De metabolisering van estrogenen [en progestagenen] kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van inductoren van geneesmiddel-metaboliserende enzymen, met name cytochroom-P450-enzymen, zoals anti-epileptica (bv. barbituraten, fenytoïne, primidone, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Klinisch kan een toegenomen metabolisme van estrogenen en progestagenen leiden tot een verminderd effect en veranderingen in het uterine bloedingpatroon.

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling waargenomen worden. Maximale enzyminductie wordt in het algemeen bereikt na een paar weken. Na het stopzetten van de behandeling kan de enzyminductie tot 4 weken aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen [progestageen of van beide] verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen en eventuele daarmee samenhangende aanbevelingen te lezen.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazole, voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen [of progestageen of van beide] verhogen.

In zeldzame gevallen zijn verminderde oestradiol niveaus waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van bepaalde antibiotica (bijv. penicillines en tetracycline).

Substanties waarvan een aanzienlijke hoeveelheid een conjugatie aangaat (bijv. paracetamol) kunnen de biologische beschikbaarheid van oestradiol verhogen door middel van competitieve inhibitie met het conjugatiesysteem tijdens de absorptie.

Tengevolge het effect op glucose tolerantie, kunnen in individuele gevallen de vereisten voor orale antidiabetica of insuline veranderen.

De dosering van orale anticoagulantia moet eventueel gewijzigd worden.

- Effect van HST met oestrogenen op andere geneesmiddelen

Van hormonale contraceptiva die oestrogenen bevatten werd aangetoond dat, indien ze samen met lamotrigine worden toegediend, ze de plasmaconcentraties van lamotrigine significant verlagen door een inductie van de glucuronidatie van lamotrigine. Dit kan de beheersing van epilepsieaanvallen verminderen. Alhoewel de mogelijke interactie tussen hormonale substitutietherapie en lamotrigine niet bestudeerd is, kan een gelijkaardige interactie verwacht worden. Dit kan leiden tot een vermindering van de beheersing van epilepsieaanvallen bij vrouwen die beide geneesmiddelen tegelijk innemen.

- Andere interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir, kwam een transaminase (ALAT-)verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals oestradiol, hadden een transaminase (ALAT-)verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat

deze andere oestrogenen kreeg is bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir) en ook met de combinatietherapie glecaprevir/pibrentasvir voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumtesten

Het gebruik van geslachtshormonen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, zoals biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindendglobuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraten metabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. Over het algemeen blijven de veranderingen binnen de normale spreiding van het laboratorium. Voor meer informatie, zie rubriek 4.4 “Overige aandoeningen”.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cyclocur is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Cyclocur zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd.

Klinisch is gebleken uit een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen, dat norgestrel geen schadelijke effecten heeft op de foetus.

Tot nu toe vertonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor de beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen geen teratogeen of foetotoxisch effect aan.

Borstvoeding

Cyclocur is niet aangewezen tijdens de lactatieperiode. Kleine hoeveelheden geslachtshormonen kunnen uitgescheiden worden in de moedermelk.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd om de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na te gaan. Bij gebruiksters van Cyclocur werden geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De meest ernstige bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van HST worden vermeld in rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Andere bijwerkingen die bij gebruiksters van HST gemeld werden (postmarketing data):

Orgaansysteem	vaak (≥1/100, <1/10)	soms (≥1/1.000, <1/100)	zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreactie	
Voedings- en	toename van het		

Orgaansysteem	vaak (≥1/100, <1/10)	soms (≥1/1.000, <1/100)	zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
stofwisselingsstoornissen	lichaamsgewicht, afname van het lichaamsgewicht		
Psychische stoornissen		depressieve stemming	angst, vermindering van het libido of toename van het libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid	migraine
Oogaandoeningen		gezichtsstoornissen	intolerantie voor contactlenzen
Hartaandoeningen		hartkloppingen	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	nausea, buikpijn	dyspepsie	opgeblazen gevoel, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag, pruritus	erythema nodosum, urticaria	hirsutisme, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			spierkrampen
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	uteriene/vaginale bloedingen incl. spotting (onregelmatige bloedingen die meestal verminderen tijdens de verdere behandeling)	borstpijn, gevoelige borsten	dysmenorree, vaginale afscheiding, premenstrueel syndroom, vergrote borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		oedemen	vermoeidheid

De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde bijwerking te beschrijven. Synoniemen en verwante aandoeningen worden niet vermeld, maar dienen eveneens in rekening genomen te worden.

Risico op mammacarcinoom

- Een tot 2-maal hoger risico op de diagnose mammacarcinoom is gerapporteerd bij vrouwen die langer dan 5 jaar gecombineerde estrogeen-progestageen HST hebben gebruikt.
- Het verhoogde risico voor gebruiksters die worden behandeld met HST met alleen oestrogeen is lager dan voor gebruiksters van HST met oestrogeen-progestageencombinaties.
- De grootte van het risico is afhankelijk van de gebruiksduur (zie rubriek 4.4).
- Het absolute risico geschat op basis van de resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en de grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken worden hieronder vermeld.

Grootste meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (50-54 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST - gebruiksters na 5 jaar
		HST met alleen oestrogeen	
50	13,3	1,2	2,7
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	13,3	1,6	8,0

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

Geschat extra risico op mammacarcinoom na 10 jaar gebruik bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).

Leeftijd bij start HST (jaren)	Incidentie per 1000 niet-HST-gebruiksters gedurende 10 jaar (50-59 jaar)*	Risico ratio	Extra gevallen per 1000 HST - gebruiksters na 10 jaar
		HST met alleen oestrogeen	
50	26,6	1,3	7,1
		HST met oestrogeen-progestageencombinatie	
50	26,6	1,8	20,8

* Afgeleid van uitgangswaarden voor incidentie in Engeland in 2015 bij vrouwen met een BMI van 27 (kg/m²).

Let op: Aangezien de achtergrond incidentie van mammacarcinoom per EU land verschilt, zal het aantal extra gevallen van mammacarcinoom ook proportioneel anders zijn.

VS WHI studies – extra risico op mammacarcinoom na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
		CEE estrogeen mono HST	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
		CEE+MPA estrogeen & progestageen HST^b	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

a WHI study in vrouwen zonder uterus, waarin geen verhoogd risico op mammacarcinoom werd waargenomen.

b Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST gebruikten voor de aanvang van de studie, werd er geen verhoogd risico waargenomen gedurende de eerste 5 jaar van

behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan in de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumcarcinoom

Postmenopauzale vrouwen met een uterus

Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van estrogeen monotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van estrogeen monotherapie en de gebruikte estrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar.

De toevoeging van een progestageen aan de estrogeen monotherapie gedurende minimaal 10 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8 - 1,2)).

Ovariumcarcinoom

Het gebruik van estrogeen monotherapie of gecombineerde estrogeen-progestageen HST werd geassocieerd met een licht verhoogd risico op een diagnose van ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies rapporteerde een hoger risico op ovariumkanker bij vrouwen die op dat ogenblik een HST gebruikten, dan bij vrouwen die nooit een HST hadden gebruikt (RR 1,43, 95% BI 1,31-1,56). Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar resulteert inname van een HST gedurende 5 jaar in ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Bij vrouwen van 50 tot 54 jaar die geen HST innemen, zal bij ongeveer 2 op de 2.000 vrouwen een diagnose van ovariumkanker worden gesteld over een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST wordt geassocieerd met een 1,3 - 3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik			
Leeftijds groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
		Orale estrogeen mono HST^a	
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)
		Orale combinatie estrogeen-progestageen HST	
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

a Studie bij vrouwen zonder uterus.

Risico op coronaire hartziekten

Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde estrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van estrogeen monotherapie en combinatie estrogeen-progestageen therapie wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident^a gedurende 5 jaar gebruik			
Leeftijds groep (jaar)	Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over een periode van 5 jaar	Risico ratio & 95% CI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

a Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in verband met een estrogeen/ progestageen behandeling:

- Galblaasaandoeningen.
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura.
- Mogelijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene estrogenen de symptomen van angio-oedeem uitlokken of verergeren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Overdosering

Een overdosis kan nausea en braken veroorzaken en bij sommige vrouwen kan een dervingsbloeding optreden. Er zijn geen specifieke antidota en er moet een symptomatische behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Progestagenen en estrogenen, combinaties; ATC-code: G03F B01.

- **Estradiolvaleraat**

Het werkzame bestanddeel estradiolvaleraat, een product van het synthetisch 17 β -oestradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane oestradiol. Het substitueert het verlies aan estrogeenproductie bij postmenopauzale vrouwen en verlicht menopauzale klachten. Estrogenen voorkomen verlies van botmassa ten gevolge van menopauze of ovariëctomie.

- **Norgestrel / Levonorgestrel**

Het actieve ingrediënt norgestrel/levonorgestrel is een synthetisch progestageen. Omdat estrogenen proliferatie van het endometrium stimuleren, verhogen zij, wanneer er geen progestageen wordt gebruikt, het risico van endometriumhyperplasie en carcinoom. Toevoeging van het progestageen norgestrel/levonorgestrel vermindert dit estrogeengeïnduceerde risico sterk bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan.

Door de samenstelling en het cyclische schema van Cyclocur, met een zuivere estrogeenfase van 11 dagen, een estrogeen-progestageen combinatie gedurende 10 dagen en een behandelingsvrije periode van 7 dagen, wordt een menstruele cyclus tot stand gebracht bij vrouwen met een ongeschonden uterus die het preparaat op regelmatige basis nemen.

De ovulatie wordt tijdens het Cyclocur gebruik niet geremd en de endogene hormoonproductie wordt nauwelijks beïnvloed. Het preparaat kan bij jongere vrouwen gebruikt worden om een cyclus op te bouwen of te regulariseren als bij perimenopauzale vrouwen om onregelmatige baarmoederbloedingen te reguleren.

Informatie uit klinische studies

- Verlichting van symptomen van estrogeendeficiëntie en bloedingspatronen
- Tijdens het climacterium kan de verminderde en uiteindelijk volledig ontbrekende secretie van oestradiol in de ovaria leiden tot een instabiele warmteregulering, waardoor warmteopwellingen optreden die gepaard gaan met slaapstoornissen en

overmatig zweten. Tekenen van aftakeling van de huid en de slijmvliezen (vooral in het gebied van het urogenitaal stelsel) kunnen positief worden beïnvloed. Symptomen die minder specifiek zijn voor het climacterium maar vaak in die samenhang genoemd worden zijn: aan angina pectoris gerelateerde klachten, hartkloppingen, prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gebrek aan energie en concentratie, vergeetachtigheid, verlies van libido en gewrichts- en spierpijn. HST verlicht een groot aantal van deze symptomen van oestradioldeficiëntie bij de menopauzale vrouw.

- HST heeft een positief effect op het collageengehalte en de dikte van de huid en kan het proces van rimpelvorming vertragen.
- Verlichting van menopauzale klachten werd bereikt in de eerste weken van de therapie.
- De toevoeging van een progestageen aan een estrogeenvervangende behandeling gedurende minstens 10 dagen per cyclus, zoals bij Cyclocur, verlaagt het risico op endometriumhyperplasie en het daarmee gepaard gaande risico op adenocarcinoom bij vrouwen met een intacte uterus. De toevoeging van een progestageen aan een estrogeenvervangende behandeling heeft geen invloed op de doeltreffendheid van estrogeen in de voor estrogeen goedgekeurde indicaties.

- Osteoporosepreventie

- Estrogeendeficiëntie tijdens de menopauze wordt geassocieerd met een toename van de botomzetting en een afname van de botmassa. HST vermindert de botresorptie en vertraagt of stopt postmenopauzaal botverlies. Er zijn geen aanwijzingen dat met een HST de botmassa herstelt tot premenopauzaal niveau.
- Het effect van estrogenen op de minerale botdichtheid is dosisafhankelijk. Bescherming blijkt effectief zolang de behandeling wordt voortgezet. Na het beëindigen van de HST, gaat de botmassa achteruit met een gelijkaardige snelheid als bij onbehandelde vrouwen.
- Gegevens uit de WHI-studie en de meta-analyses toont dat het huidige gebruik van HST, alleen of in combinatie met een progestageen – toegediend aan overwegend gezonde vrouwen – het risico van heup-, wervel-, en andere osteoporotische breuken vermindert. HST kan ook breuken voorkomen bij vrouwen met een lage botdichtheid en / of vastgestelde osteoporose, maar de evidentie daarvoor is nog beperkt.

Observationele studies en de WHI-studie naar geconjugeerde paardenestrogenen (CEE) plus medroxyprogesteronacetaat (MPA) wijzen op een lagere morbiditeit van colonkanker bij postmenopauzale vrouwen die een HST innemen. In de WHI-studie naar monotherapie met CEE werd geen risicodaling waargenomen. Het is niet bekend of deze bevindingen ook voor andere HST-producten gelden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Estradiolvaleraat

Absorptie

Estradiolvaleraat wordt snel en volledig geresorbeerd. Het steroïdester wordt tijdens de resorptie en de eerste leverpassage gesplitst in estradiol en valeriaanzuur. Tegelijkertijd ondergaat estradiol uitgebreide verdere metabolisatie, b.v. in estron, estriol en estronsulfaat. Na orale toediening van estradiolvaleraat is de biologische beschikbaarheid van estradiol slechts ongeveer 3%. Voedsel beïnvloedt de biologische beschikbaarheid van estradiol niet.

Distributie

Maximale estradiolconcentraties in het serum van ongeveer 30 pg/ml worden over het algemeen bereikt tussen 4 en 9 uur na innemen van de tablet. Binnen 24 uur na inname van de tablet, valt de estradiol concentratie in het serum terug tot ongeveer 15 pg/ml.

Estradiol wordt gebonden aan albumine en sex hormone binding globuline (SHBG). De binding met SHBG is echter lager dan die van levonorgestrel. De niet-gebonden estradiolfractie in het serum bedraagt ongeveer 1 à 1,5% en de SHBG-gebonden fractie ligt in het bereik van 30 à 40%.

Het schijnbare distributievolume van estradiol na een enkelvoudige intraveneuze toediening bedraagt ongeveer 1 l/kg.

Biotransformatie

Na de splitsing van het exogeen toegediend estradiolvaleraatester, volgt het metabolisme van het geneesmiddel de biotransformatiewegen van endogeen estradiol. Estradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever maar ook daarbuiten bv. in de darm, de nieren, skeletspieren en doelwitorganen. Bij deze processen worden estron, estriol, catecholestrogenen, en sulfaat- en glucuronide conjugaten van deze componenten gevormd. Al deze componenten zijn duidelijk minder estrogeen of zelfs niet estrogeen.

Eliminatie

De totale klaring van estradiol uit het serum na een enkelvoudige intraveneuze toediening vertoont sterk uiteenlopende waarden gaande van 10 tot 30 ml/min/kg. Een bepaalde fractie van estradiol metabolieten wordt uitgescheiden via de gal en ondergaat een zo genaamde enterohepatische circulatie. Tenslotte worden de estradiol metabolieten voornamelijk als sulfaten en glucuroniden met de urine uitgescheiden.

Steady-state omstandigheden

In vergelijking met een enkelvoudige dosis, wordt na meervoudige toedieningen een estradiolniveau in het serum waargenomen dat ongeveer tweemaal hoger ligt. In het algemeen, schommelt de estradiol concentratie tussen 30 (minimale niveau) en 60 pg/ml (maximale niveau). Het minder oestrogene metaboliet estron bereikt tot 8 maal hogere concentraties in het serum, terwijl estronsulfaat ongeveer 150 maal hoger geconcentreerd kan zijn. Na stoppen van de behandeling met Cyclocur, bereikt men na 2 à 3 dagen de estradiol en estron niveaus van voor de behandeling. Er wordt geen duidelijk verschil waargenomen in de estrogeenspiegels tussen de behandelingsfase met alleen estradiolvaleraat of in combinatie met norgestrel.

• Norgestrel

Absorptie

Na oraal toedienen wordt norgestrel snel en volledig geresorbeerd. De actieve component van het racemaat norgestrel is levonogestrel, dat volledig biologisch beschikbaar is uit het racemaat voor ongeveer de helft van de norgestrel-dosis.

Distributie

Gemiddeld worden maximale levonorgestrelconcentraties in het serum van 7-8 ng/ml reeds 1 à 1,5 uur na enkelvoudige toediening van Cyclocur bereikt. Vervolgens nemen de plasmaspiegels van levonorgestrel af in 2 fasen met een gemiddelde halfwaardetijd van 27 uur en bereiken minimumconcentraties van ongeveer 1 ng/ml 24 uur na toedienen.

Levonorgestrel wordt gebonden aan albumine en SHBG. Slechts ongeveer 1 à 1,5% van de totale levonorgestrelconcentratie in het serum is niet proteïne-gebonden. De relatieve fracties van vrij, albumine- en SHBG-gebonden levonorgestrel zijn sterk afhankelijk van de SHBG-concentratie in het serum. Na inductie van de bindingsproteïnen stijgt de SHBG-gebonden fractie, terwijl de niet-gebonden en de albumine-gebonden fracties afnemen. Op het einde van de zuivere estrogeenfase van een Cyclocur behandelingscyclus bereikt de SHBG-concentratie in het serum haar hoogste niveau dat daarna afneemt tot zijn laagste waarden op het einde van de combinatiefase. In overeenstemming hiermee bedraagt de vrije fractie vrij levonorgestrel ongeveer 1% bij het begin en ongeveer 1,5% bij het einde van de combinatiefase. De overeenstemmende fracties SHBG-gebonden levonorgestrel bedragen 70 resp. 65%.

Biotransformatie

Norgestrel wordt volledig gemetaboliseerd. De biotransformatie van het actieve bestanddeel levonorgestrel volgt de bekende wegen van het steroïdmetabolisme. Farmacologisch actieve metabolieten zijn niet bekend.

Eliminatie

De totale klaringssnelheid van levonorgestrel uit het serum bedraagt 1 ml/min/kg. Met een halfwaardetijd van ongeveer 1 dag, worden de metabolieten van norgestrel ongeveer in dezelfde verhouding uitgescheiden met urine en gal.

Steady-state omstandigheden

Volgens de halfwaardetijd van levonorgestrel bij eliminatie uit het serum, kan men een opstapeling van het actieve bestanddeel verwachten. Bijgevolg, wordt een verhoogd niveau van ongeveer 1 ng/ml waargenomen na herhaalde toediening. Door de gelijktijdige verandering in proteïnebindingcapaciteit tijdens de behandeling (afname van de SHBG concentratie) echter, verschilt de oppervlakte onder de curve, serumspiegel-tijd niet wezenlijk tussen het begin en het einde van de 10 dagen behandelingsfase met het estrogeen-progestageen combinatiepreparaat. Aldus wordt na meervoudige toediening van Cyclocur geen ophoping van levonorgestrel in het serum waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

- Carcinogeniciteit

Uit de resultaten van toxiciteitstudies met herhaalde toediening van de twee actieve bestanddelen blijkt dat er geen specifiek risico bestaat aangaande de vorming van tumoren bij de mens.

Men moet echter in gedachten houden dat geslachtssteroïden de groei van een aantal hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

- Embryotoxiciteit / teratogeniciteit

Toxiciteitstudies met betrekking tot de voortplanting hebben bij levonorgestrel (LNG) geen teratogeen vermogen noch een risico op virilisatie bij vrouwelijke foetussen aangetoond te wijten aan het gedeeltelijk androgeen effect van LNG bij hoeveelheden gelijk aan de therapeutische dosis. Zwangerschap is echter een contra-indicatie bij het gebruik van Cyclocur.

Samenvatting van de kenmerken van het product

Aangezien bij toedienen van estradiolvaleraat geen niet-fysiologische estradiol concentraties in het serum gevormd worden, is er geen bewijs van risico voor de foetus te wijten aan deze component van het preparaat.

- Mutageniciteit

Uit in vitro en in vivo studies met 17β -estradiol of met LNG (dit is het farmacologisch actieve enantiomeer van norgestrel) is geen mutageen vermogen gebleken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidone
Talk
Magnesiumstearaat
Sucrose
Macrogol 6000
Calciumcarbonaat
Montaanglycolwas (Cera E)
Glycerol 85%
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide pigment (E172)
Rood ijzeroxide pigment (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakkingen van 11 witte omhulde tabletten en 10 lichtbruine omhulde tabletten (21 tabletten).

Verpakkingsgroottes:
1 x 21 omhulde tabletten
3 x 21 omhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Samenvatting van de kenmerken van het product

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Jan Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE096476

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/09/1975.

Datum van de laatste verlenging: 15/01/1999.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2024