

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyclo-Progynova 2 mg/0,5 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu alb conține valerat de estradiol 2 mg.

Excipienți: lactoză monohidrat 46,220 mg, zahăr 33,980 mg.

Fiecare drajeu maro deschis conține valerat de estradiol 2 mg și norgestrel 0,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 45,720 mg, zahăr 33,433 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri de culoare albă.

Drajeuri de culoare maro deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție hormonală (TSH) pentru semnele și simptomele deficitului estrogenic determinat de menopauză fiziologică de cel puțin 6 luni sau hipogonadism, castrarea sau eșecul primar ovarian la femeile cu uter intact.

Prevenirea osteoporozei la femeile aflate în perioada de postmenopauză.

Controlul ciclurilor menstruale neregulate.

Tratamentul amenoreei primare sau secundare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

- Cum se începe tratamentul cu Cyclo-Progynova

Dacă pacienta are încă menstruație, tratamentul trebuie să înceapă din ziua a 5-a a ciclului menstrual (prima zi de sângerare menstruală, reprezentând prima zi a ciclului menstrual).

Pacientele cu amenoree, cu un ciclu foarte neregulat sau care se află în postmenopauză, pot începe tratamentul în orice moment, cu condiția excluderii posibilității unei sarcini (vezi pct. 4.6 Sarcina și alăptarea).

- Doze

Se administrează zilnic un drajeu alb, în primele 11 zile, apoi câte un drajeu maro deschis, pentru următoarele 10 zile.

După cele 21 de zile de administrare a drajeurilor, urmează un interval de pauză de 7 zile.

- Mod de administrare

Administrare orală.

Fiecare blister asigură 21 zile de tratament. După un interval de pauză de 7 zile trebuie început un nou blister de Cyclo-Progynova, în aceeași zi a săptămânii ca și blisterul anterior.

Drajeurile trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

Drajeurile trebuie administrate zilnic la aceeași oră.

Pentru inițierea și continuarea tratamentului simptomelor în postmenopauză, trebuie utilizată doza eficientă cea mai scăzută pentru cea mai scurtă perioadă de timp (vezi pct. 4.4).

- Recomandări în cazul omiterii administrării drajeurilor

În cazul omiterii administrării unui drajeu, acesta trebuie luat cât mai curând posibil. Dacă au trecut mai mult de 24 ore nu trebuie administrat un drajeu suplimentar. Dacă sunt omise mai multe drajeuri poate să apară sângerare neregulată.

În general, sângerarea apare în timpul intervalului de pauză de 7 zile, la câteva zile după ce a fost administrat ultimul drajeu.

#### *Copii și adolescenți*

Cyclo-Progynova nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți.

#### *Paciente în vârstă*

Nu există date care să sugereze necesitatea ajustării dozelor la paciente vârstnice

#### *Paciente cu insuficiență hepatică*

Cyclo-Progynova nu a fost studiat în mod special la paciente cu insuficiență hepatică. Cyclo-Progynova este contraindicat la femeile cu boli hepatice severe (vezi pct. 4.3). Pentru femeile cu insuficiență hepatică este necesară o supraveghere atentă și, în caz de modificare a valorilor normale ale markerilor funcției hepatice, utilizarea TSH trebuie întreruptă (vezi pct.4.4).

#### *Paciente cu insuficiență renală*

Cyclo-Progynova nu a fost studiat în mod special la paciente cu insuficiență renală.

### 4.3 Contraindicații

Terapia de substituție hormonală (TSH) nu trebuie inițiată în prezența oricăreia dintre afecțiunile prezentate mai jos. Dacă oricare dintre afecțiuni apare pentru prima dată în timpul administrării TSH, administrarea trebuie întreruptă imediat.

- Sarcină și alăptare;
- Hemoragii genitale nediagnosticate;
- Cancer de sân cunoscut sau suspectat în antecedente;
- Tumori maligne dependente de estrogen, cunoscute sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial);
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Afecțiuni hepatice acute sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal;
- Afecțiune tromboembolică arterială acută (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- Tromboembolism venos în prezent sau în antecedente (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar);
- Afecțiuni trombofilice cunoscute (de exemplu: deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină, vezi pct. 4.4);
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Porfirie.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor din perioada de postmenopauză, TSH trebuie inițiat doar pentru simptomele care afectează calitatea vieții. În toate cazurile, o reevaluare atentă a riscurilor și a beneficiilor trebuie realizată cel puțin anual iar TSH trebuie continuat numai atât timp cât beneficiile depășesc riscul.

Dovezile privind riscurile asociate cu utilizarea TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Cu toate acestea, din cauza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, raportul dintre beneficii și riscuri pentru aceste femei poate fi mai favorabil decât pentru femeile mai în vârstă.

#### Examinare medicală/consult de urmărire

Înainte de inițierea sau reinstaurării TSH trebuie efectuat un istoric medical complet personal și familial. Examenul fizic general (incluzând examen ginecologic și mamar) trebuie să țină cont de anamneză și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului sunt recomandate controale periodice a căror natură și frecvență trebuie adaptate individual. Pacientele trebuie informate care sunt modificările de la nivelul sânilor pe care trebuie să le raporteze medicului sau asistentei medicale (vezi paragraful „Cancer de sân”). Investigațiile diagnostice, inclusiv utilizarea de instrumente de imagistică adecvate, de exemplu mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening curente acceptate, adaptate necesităților clinice individuale.

#### Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se depistează o contraindicație și, de asemenea, în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debut nou al cefaleei migrenoase
- Sarcină

## Tromboembolism venos

TSH este asociat cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mult mai probabilă în primul an de utilizare a TSH decât mai târziu (vezi pct. 4.8).

Pacientele cu trombofilie prezintă risc crescut de producere a TEV, iar TSH poate crește acest risc. Prin urmare, TSH este contraindicat la aceste paciente (vezi pct. 4.3).

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea de estrogeni, vârsta mai înaintată, intervențiile chirurgicale majore, imobilizarea prelungită, antecedente personale sau în familie de obezitate (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), sarcina/perioada postpartum, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există un consens în ceea ce privește posibilul rol al varicelor în TEV.

Ca și în cazul tuturor pacientelor aflate în perioada postoperatorie, trebuie avute în vedere măsurile profilactice pentru a preveni apariția TEV după intervenția chirurgicală. În cazul imobilizării prelungite consecutiv anumitor tipuri de intervenții chirurgicale, se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înainte. Tratamentul trebuie reluat numai după mobilizarea completă a pacientei.

La femeile fără antecedente personale de TEV, dar care au o rudă de gradul întâi cu antecedente de tromboză la vârstă tânără, screeningul poate fi recomandat după o atentă evaluare în ceea ce privește limitările sale (numai o parte din defectele trombofilice sunt identificate prin screening). Dacă este identificat un defect de tip trombofilic care duce în mod distinct la apariția trombozei la membrii familiei sau dacă acest defect este „sever” (de exemplu, deficitul de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație a defectelor), TSH este contraindicat.

Pentru femeile care urmează deja tratament cronic cu anticoagulante este necesară evaluarea cu atenție a raportului risc-beneficiu al utilizării TSH.

În cazul în care TEV apare după inițierea tratamentului, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Pacientele trebuie informate să își contacteze imediat medicul atunci când constată apariția unui posibil simptom de tromboembolism (de exemplu, tumefiere dureroasă a unui picior, durere toracică instalată brusc, dispnee).

## Boală arterială coronariană (BAC)

Nu există dovezi din studiile controlate randomizate despre protecția împotriva infarctului miocardic la femeile cu sau fără boală arterială coronariană existentă care primesc TSH în combinația estrogen-progestogen sau monoterapie cu estrogen.

### *Terapie combinată estrogen-progestogen*

Riscul relativ de BAC în timpul utilizării TSH în combinație estrogen+progestogen este ușor crescut. Deoarece riscul inițial absolut de BAC este strâns legat de vârstă, numărul de cazuri de BAC datorită utilizării combinației estrogenprogestogen este foarte redus la femeile sănătoase aproape de menopauză, dar va crește mai mult cu vârsta înaintată.

### *Monoterapie cu estrogen*

Date controlate randomizate nu au găsit un risc crescut de BAC la femeile histerectomizate care utilizează monoterapie cu estrogen.

## Accident vascular cerebral

Terapiile combinate estrogen-progestogen și monoterapia cu estrogen sunt asociate cu o creștere de 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau la menopauză. Cu toate acestea, deoarece riscul de accident vascular cerebral este dependent puternic de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează HRT va crește odată cu vârsta (vezi pct. 4.8).

## Tumori

- Cancer de sân

Dovezile generale indică un risc crescut de cancer de sân la femeile care utilizează combinația estrogen-progestativ sau TSH cu estrogeni în monoterapie, risc care depinde de durata administrării TSH.

Terapie cu combinația estrogen-progestativ

- Studiul randomizat, controlat cu placebo, desfășurat de Women's Health Initiative – (WHI precum și o metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective constată un risc crescut de cancer de sân la femeile care utilizează combinația estrogeni-progestative pentru TSH, care devine evident după circa 3 (1-4) ani (vezi pct. 4.8).

Rezultatele obținute dintr-o metaanaliză amplă au demonstrat că, după întreruperea tratamentului, riscul crescut se va reduce în timp, iar timpul necesar pentru a reveni la valoarea inițială depinde de durata utilizării anterioare a TSH. Când TSH a fost administrat mai mult de 5 ani, riscul poate persista 10 ani sau mai mult.

TSH, în special tratamentul combinat estrogen-progestativ mărește densitatea imaginilor mamografice, ceea ce poate influența negativ, în unele cazuri, depistarea radiologică a cancerului de sân.

- Hiperplazie endometrială și carcinom endometrial

La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și carcinom endometrial este crescut atunci când estrogenii sunt administrați în monoterapie pe perioade prelungite. Creșterea raportată a riscului de carcinom endometrial în rândul utilizatoarelor de estrogen în monoterapie variază de la de 2 ori până la de 12 ori mai mare, comparativ cu femeile care nu utilizează, în funcție de durata tratamentului și doza de estrogen (vezi pct. 4.8). După întreruperea tratamentului, riscul poate rămâne crescut timp de cel puțin 10 ani.

Asocierea cu un progestativ administrat ciclic pentru cel puțin 10 zile pe lună/ciclu de 28 de zile sau tratamentul estrogen-progestogen continuu combinat la femeile nehisterectomizate previne riscul suplimentar asociat cu TSH cu administrare de estrogeni în monoterapie.

În timpul primelor luni de tratament pot să apară sângerări intermenstruale și spotting. Dacă sângerările intermenstruale sau spottingul apar mai târziu în cursul tratamentului sau continuă după întreruperea tratamentului, trebuie efectuate investigații suplimentare pentru identificarea etiologiei, care pot include biopsia endometrială pentru a exclude existența unei tumori maligne endometriale.

- Cancer ovarian

Cancerul ovarian este întâlnit mult mai rar decât cancerul de sân.

Dovezile epidemiologice provenite dintr-o amplă meta-analiză sugerează un risc ușor crescut la femeile cărora li se administrează TSH cu estrogeni administrați în monoterapie sau în combinația estrogen-progestogen, risc care devine evident în decurs de 5 ani de utilizare și scade cu timpul, ulterior întreruperii tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH combinat poate fi asociată unui risc similar sau ușor mai scăzut (vezi pct. 4.8).

### Hepatita C

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru virusul hepatitic C (VHC) reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC (contraceptive hormonale combinate). În plus, la pacientele tratate cu glecaprevir/pibrentasvir, au fost observate creșteri ale valorilor ALT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra niciun medicament cu estrogeni; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.5.

### Afecțiuni care necesită supraveghere medicală

Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, dacă au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot să reapară sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Cyclo-Progynova, în special:

- Leiomiom (fibrom uterin) sau endometrioză
- Factori de risc pentru tulburări tromboembolice (vezi mai sus)
- Factori de risc pentru tumori dependente de estrogeni, de exemplu în cazul celor cu rude de gradul întâi cu cancer de sân
- Hipertensiune arterială
- Tulburări hepatice (de exemplu, adenom hepatic)
- Diabet zaharat, cu sau fără afectare vasculară
- Colelitiază
- Migrenă sau cefalee (severă)
- Lupus eritematos sistemic
- Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos)
- Epilepsie
- Astm
- Otoscleroză
- Boli mamare benigne
- Angioedem ereditar
- Coree minor

### Alte afecțiuni

Nu a fost stabilită o asociere generală între utilizarea TSH și dezvoltarea clinică a hipertensiunii arteriale. Creșteri mici ale tensiunii arteriale au fost raportate la femei care iau TSH, creșterile relevante clinic sunt rare. Cu toate acestea, dacă în cazuri individuale susținute clinic se dezvoltă o hipertensiune arterială în mod constant și semnificativă în timpul utilizării de TSH, trebuie avută în vedere întreruperea terapiei de substituție hormonală.

Estrogenii pot determina retenție hidrică și, prin urmare, pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie monitorizate cu atenție.

Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie să fie monitorizate cu atenție în timpul terapiei de substituție estrogenică sau substituție hormonală, deoarece au fost raportate cazuri rare de creșteri

considerabile ale concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor care au evoluat cu pancreatită atunci când a fost utilizată terapie estrogenică în cazul acestei afecțiuni.

Estrogenii determină creșterea concentrației plasmatice a globulinei de legare a hormonilor tiroidieni (TBG), determinând creșteri ale concentrației plasmatice totale a hormonilor tiroidieni circulanți, așa cum a fost evidențiat prin determinarea cantității de iod legat de proteine (PBI), a concentrației plasmatice a T4 (prin cromatografie sau analiză radioimunologică) sau a T3 (prin analiza radioimunologică). Captarea T3 de către rășini este scăzută, reflectând creșterea valorii TBG. Concentrațiile plasmatice ale fracțiilor libere ale T4 și T3 nu sunt modificate. Pot fi crescute și concentrațiile plasmatice ale altor proteine de legare, adică proteina de legare a hormonilor corticoizi (CBG), proteina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) determinând creșterea concentrațiilor plasmatice a corticosteroidilor și, respectiv a hormonilor sexuali. Concentrațiile plasmatice ale fracțiilor libere sau cu activitate biologică ale concentrațiilor hormonilor nu sunt modificate. Concentrațiile plasmatice ale altor proteine pot fi crescute (angiotensinogen/renină, alfa-I-antitripsină, ceruloplasmină).

Utilizarea TSH nu ameliorează funcția cognitivă. Există unele dovezi privind creșterea riscului probabil de apariție a demenței la femeile la care se inițiază TSH ca tratament combinat estrogen-progestogen sau estrogen în monoterapie după vârsta de 65 de ani.

Deși TSH poate avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și a toleranței la glucoză, nu există în general necesitatea modificării schemei terapeutice la diabetici care folosesc terapia de substituție hormonală. Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie să fie atent monitorizate în timpul tratamentului cu terapia de substituție hormonală.

Anumiți pacienți pot dezvolta manifestări nedorite de stimulare estrogenică în terapia de substituție hormonală, cum ar fi metroragiile anormale. Metroragiile frecvente sau persistente în timpul tratamentului este o indicație pentru evaluarea endometrială.

În cazul în care tratamentul ciclurilor menstruale neregulate, nu este de succes, trebuie să fie excluse bolile organice prin intermediul unor măsuri de diagnosticare adecvate.

Fibroamele uterine (miom) pot crește în dimensiune sub influența estrogenilor. Dacă se observă acest lucru, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă endometrioza este reactivată în timpul tratamentului, se recomandată întreruperea acestuia.

Este necesară supravegherea medicală strictă (inclusiv măsurarea periodică a nivelului de prolactină), în cazul în care pacienta suferă de prolactinom.

Ocazional, poate apărea cloasma, mai ales la femeile cu antecedente de cloasma gravidarum. Femeile cu tendință de cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul tratamentului cu terapia de substituție hormonală.

Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

#### Teste de laborator

Înainte de inițierea și reinstituirea TSH trebuie făcut un istoric medical și un examen fizic complet, ghidat de contraindicații (pct 4.3) și atenționări (pct. 4.4.) și ar trebui să fie repetat periodic. Frecvența și natura acestor examinări trebuie să se bazeze pe ghidurile de practică stabilite și să fie adaptate la fiecare femeie, dar ar trebui să includă, în general, organele pelvine, inclusiv citologie cervicală de rutină, abdomen, sâni și tensiunea arterială.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Notă: Informațiile referitoare la prescrierea medicamentelor administrate concomitent trebuie consultate pentru identificarea interacțiunilor potențiale.

Tratamentul contraceptiv hormonal trebuie oprit la inițierea TSH și pacienta trebuie avertizată să utilizeze metode contraceptive non-hormonale.

### Efectele altor medicamente asupra Cyclo-Progynova

*Substanțe care cresc clearance-ul hormonilor sexuali (diminuarea eficacității prin inducție enzimatică), cum sunt:*

Metabolizarea estrogenului (și progestogenilor) poate fi crescută prin utilizarea concomitentă a substanțelor despre care se știe că induc activitatea enzimelor care metabolizează medicamentele, mai ales a enzimelor citocromului P450, cum ar fi anticonvulsivantele (de exemplu, barbiturice, fenitoină, primidonă, carbamazepine) și antiinfecțioase (de exemplu, rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz) și, posibil, oxcarbazepină, topiramat, felbamat, griseofulvină și produse care conțin remedii din planta sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Din punct de vedere clinic, o creștere a metabolizării estrogenilor și progestogenilor poate duce la diminuarea efectului și modificarea tiparului de sângerare uterină.

### **Efectul TSH cu estrogeni asupra altor medicamente**

**S-a demonstrat că contraceptivele hormonale care conțin estrogeni scad semnificativ concentrațiile plasmatiche ale lamotriginei atunci când sunt administrate concomitent, din cauza inducerii glucuronidării lamotriginei. Acest lucru poate reduce controlul convulsiilor. Deși potențiala interacțiune dintre terapia de substituție hormonală și lamotigină nu a fost studiată, este de așteptat să existe o interacțiune similară, care poate duce la o reducere a controlului convulsiilor în rândul femeilor care iau ambele medicamente împreună.**

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă se observă, în general, în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului medicamentos inducția enzimatică poate fi susținută timp de aproximativ 4 săptămâni.

*Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului hormonilor sexuali:*

Atunci când sunt administrați concomitent cu hormonii sexuali, multe combinații de tipul inhibitorilor de protează HIV și inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază, inclusiv în combinații cu inhibitori HCV, pot crește sau reduce concentrațiile plasmatiche de estrogen sau progestative sau ambele. Efectul net al acestor modificări poate fi relevant clinic în unele cazuri.

De aceea, informațiile privind prescrierea concomitentă a medicației HIV/HCV trebuie consultate pentru a identifica potențialele interacțiuni și orice recomandări legate de acestea.

*Substanțe care reduc clearance-ul hormonilor sexuali (inhibitori enzimatici)*

Inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4 cum sunt antifungicele azolice (de exemplu, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macrolide (de exemplu, claritromicină, eritromicină), diltiazem și suc de grepfrut pot crește concentrațiile plasmatiche de progestativ sau estrogen sau ambele.

Substanțele care sunt supuse substanțial conjugării (de exemplu, paracetamol) pot crește biodisponibilitatea pentru estradiol prin inhibarea competitivă a sistemului conjugat în timpul absorbției.

În cazuri specifice, efectele asupra toleranței la glucoză pot influența dozele necesare de medicamente antidiabetice orale sau de insulină.

### Alte forme de interacțiune

În timpul studiilor clinice efectuate cu schema conținând asocierea medicamentoasă pentru VHC reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSVN) în mod



semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente conținând etinilestradiol, cum sunt CHC. Femeile care utilizau medicamente conținând alți estrogeni decât etinilestradiolul, cum este estradiolul, au prezentat o frecvență a creșterii valorilor serice ale ALT similară cu cele cărora nu li se administra nici un estrogen; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de femei care luau acești alți estrogeni, este necesară precauție în cazul administrării concomitente cu schema conținând asocierea medicamentoasă reprezentată de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir și, de asemenea, cu schema conținând glecaprevir/pibrentasvir. Vezi pct. 4.4.

#### *Teste de laborator*

Utilizarea de steroizi sexuali poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, inclusiv parametrii biochimici ai ficatului, funcției tiroidiene, suprarenale și renale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportori) cum sunt globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului carbohidraților și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările rămân în limite normale. Pentru mai multe informații vezi punctul 4.4 “Alte afecțiuni”.

#### Informații despre excipienți

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie [să utilizeze acest medicament](#).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Cyclo-Progynova nu este indicat în timpul sarcinii. Dacă sarcina survine în timpul tratamentului cu Cyclo-Progynova, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Datele clinice disponibile referitoare la un număr limitat de sarcini expuse nu indică reacții adverse ale norgestrel asupra fătului.

Rezultatele celor mai multe studii epidemiologice până în prezent referitoare la expunerea accidentală a fătului la combinații de estrogeni + progestative nu au evidențiat un efect teratogen sau efecte toxice fetale.

#### Alăptarea

Cyclo-Progynova nu este indicat în timpul alăptării. Cantități mici de hormoni sexuali pot trece în laptele matern.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la utilizatoarele de Cyclo-Progynova.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai serioase reacții adverse asociate cu utilizarea terapiei de substituție hormonală sunt menționate la pct. 4.4.

Alte reacții adverse au fost raportate la utilizatoarele de terapie de substituție hormonală (date obținute după punerea pe piață), dar pentru care asocierea cu Cyclo-Progynova nu a fost nici confirmată nici infirmată.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacție de hipersensibilitate	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Creșterea sau scăderea greutateii corporale		
<b>Tulburări psihice</b>		Stări depresive	Anxietate, Libidou crescut Libidou scăzut
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli	Migrenă
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări de vedere	Intoleranță la lentilele de contact
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, greață	Dispepsie	Meteorism, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii, prurit	Eritem nodos, urticarie	Hirsutism, acnee
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Crampe musculare
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Sângerare uterină/vaginală, incluzând pete (sângerări neregulate care, de obicei, dispar pe parcursul tratamentului)	Dureri și sensibilitate crescută la nivelul sânelor	Dismenoree, secreții vaginale anormale, sindrom asemănător celui premenstrual, mărirea sânelor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Edeme	Fatigabilitate

Este listat cel mai adecvat termen MedDRA (versiunea 8.0) pentru a descrie o anumită reacție adversă. Sinonimele sau condițiile conexe nu sunt enumerate, dar ar trebui, de asemenea, să fie luate în considerare.

#### Risc de cancer de sân

- Este raportat un risc crescut cu până la 2 ori mai mare de a avea cancer de sân diagnosticat la femeile care utilizează terapie combinată estrogen-progestogen pe o perioadă de timp mai mare de 5 ani.
- Riscul crescut la femeile care utilizează estrogen în monoterapie este mai mic comparativ cu riscul observat la femeile care utilizează combinația estrogeni-progestative.
- Nivelul riscului depinde de durata utilizării (vezi punctul 4.4).
- Estimările riscului absolut bazate pe rezultatele celui mai mare studiu clinic randomizat, controlat cu placebo (WHI) și ale celei mai ample metaanalize a studiilor epidemiologice prospective sunt prezentate mai jos.

**Cea mai amplă metaanaliză a studiilor epidemiologice prospective – Riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 5 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 5 ani (50-54 de ani)*	Risc relativ #	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care au utilizat TSH după 5 ani
<b>TSH cu estrogen în monoterapie</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>TSH combinat estrogen-progestogen</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\*Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va modifica, de asemenea, proporțional.

**Riscul suplimentar estimat de cancer de sân după 10 ani de utilizare la femei cu IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Vârsta la inițierea TSH (ani)	Incidența la 1000 de femei care nu au utilizat niciodată TSH într-o perioadă de 10 ani (50-59 de ani) *	Risc relativ	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care au utilizat TSH după 10 ani
<b>TSH cu estrogen în monoterapie</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>TSH cu combinație estrogen-progestativ</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Extrase din ratele inițiale de incidență din Anglia în 2015 la femei cu IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Notă: Deoarece incidența de fond a cancerului de sân diferă între țările UE, numărul de cazuri suplimentare de cancer de sân se va modifica, de asemenea, proporțional.

Risc de cancer endometrial

*Femei aflate în perioada de postmenopauză care au uter*

Riscul de cancer endometrial este de aproximativ 5 la fiecare 1000 dintre femeile cu uter care nu utilizează TSH. La femeile cu uter, utilizarea de TSH doar cu estrogeni nu este recomandată, deoarece acesta crește riscul de cancer endometrial (vezi punctul. 4.4).

În studiile epidemiologice, în funcție de durata de utilizare a monoterapiei estrogenice și de doza de estrogen administrată, creșterea riscului de cancer endometrial a variat între 5 și 55 cazuri suplimentare diagnosticate la fiecare 1000 femei cu vârste cuprinse între 50 și 65 de ani.

Adăugarea unui progestogen la monoterapia estrogenică pe durata a cel puțin 10 zile pe ciclu poate preveni acest risc crescut. În studiul Million Women Study, la utilizarea pe durata a cinci ani de TSH combinat (secvențial sau continuu), s-a observat că TSH nu crește riscul de cancer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### Cancer ovarian

Utilizarea de TSH estrogenic în monoterapie și sau TSH combinat estrogen-progestogen a fost asociată cu un risc ușor crescut de a avea cancer ovarian diagnosticat (vezi punctul 4.4).

În cadrul unei meta-analize realizate pe baza datelor preluate din 52 de studii epidemiologice a fost raportat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează în prezent TSH în comparație cu femeile care nu au utilizat niciodată TSH (RR 1,43, ÎI 95% 1,31-1,56). La femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care au utilizat TSH timp de 5 ani, aceasta conduce la aproximativ un caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. La femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH, aproximativ 2 femei din 2000 de non-utilizatoare vor fi diagnosticate cu cancer ovarian într-o perioadă de 5 ani.

### Risc de tromboembolism venos

TSH este asociat cu un risc relativ crescut de 1,3 până la 3 ori de a dezvolta tromboembolism venos (TEV), de exemplu tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Apariția unui asemenea eveniment este mai probabilă în primul an de utilizare a TSH (vezi punctul 4.4). Sunt prezentate mai jos rezultatele studiilor WHI:

#### **Studiile WHI - Riscul suplimentar de apariție a TEV pe o perioadă de 5 ani de utilizare**

Interval de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei în brațul la care s-a administrat placebo pe o perioadă de 5 ani	Coeficientul de risc și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH
<b>Monoterapie estrogenică administrată pe cale orală*4</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Terapie combinată estrogen-progestogen administrată pe cale orală</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

\* Studiu realizat la femei fără uter

### Risc de boală arterială coronariană

Riscul de boală arterială coronariană este ușor crescut la utilizatoarele de TSH combinată estrogen-progestogen cu vârsta de peste 60 de ani (vezi punctul 4.4).

### Risc de accident vascular cerebral ischemic

Utilizarea monoterapiei estrogenice și a tratamentului combinat estrogen-progestogen este asociată cu un risc relativ crescut de până la 1,5 ori de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării de TSH.

Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata de utilizare, însă, deoarece riscul inițial este în mare măsură dependent de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește odată cu vârsta, vezi punctul 4.4.

## Studiile WHI combinate – Risc suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic\* pentru o perioadă mai mare de 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei în brațul la care s-a administrat placebo pe o perioadă de 5 ani	Coeficientul de risc și ÎÎ 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1 1,6)	3 (1-5)

\* nu s-a realizat nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic.

Alte reacții adverse au fost raportate asociate tratamentului combinat estrogen/progestogen:

- Afecțiuni ale veziculei biliare.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasma, eritem multiform, eritem nodos, purpură vasculară.
- Demență, probabil la vârsta de peste 65 de ani (vezi punctul 4.4).
- La femeile cu angioedem ereditar administrarea de estrogeni poate reduce sau exacerba simptomatologia (vezi punctul 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Supradozajul poate cauza greață și vărsături, iar la unele femei poate să apară sângerare de întrerupere. Nu există antidot specific, iar tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestative și estrogeni în combinații, preparate secvențiale, codul ATC G03FB01.

#### Valerat de estradiol:

Substanța activă, valerat de estradiol, un 17 $\beta$ -estradiol sintetic este identic chimic și biologic cu estradiol endogen uman. 17 $\beta$ -estradiolul asigură substituția hormonală în menopauză și ameliorează simptomele din menopauză.

Estrogenii previn pierderea osoasă survenită în urma instalării menopauzei sau ovariectomiei.

#### Norgestrel:

Substanța activă, norgestrel este un progestogen sintetic. Deoarece estrogenii determină creșterea endometrului, neechilibrarea estrogenilor crește riscul hiperplaziei endometriale și a cancerului. Adăugarea progestogenului reduce semnificativ riscul indus de estrogeni pentru hiperplazia endometrială la femeile fără histerectomie.

Compoziția și schema terapeutică secvențială de administrare a Cyclo-Progynova, incluzând administrarea unui estrogen timp de 11 zile, urmată de administrarea unei combinații estrogen-progestogen timp de 10 zile și un interval de pauză de 7 zile, determină apariția ciclului menstrual la femeile cu uter intact, în cazul în care acestea utilizează preparatul secvențial în mod regulat.

Ovulația nu este inhibată în timpul utilizării Cyclo-Progynova, iar secreția de hormoni endogeni nu este afectată semnificativ. Preparatul poate fi folosit la femeile tinere pentru dezvoltarea și reglarea ciclului menstrual, iar la femeile în perimenopauză pentru tratarea sângerărilor uterine neregulate.

Informații provenite din studiile clinice

#### *Ameliorarea simptomelor deficitului de estrogen și a tiparelor de sângerare*

- În timpul menopauzei, reducerea pierderilor și, în final a secreției ovariene de estradiol poate duce la instabilitate a termoreglării, cauzând bufeuri asociate cu tulburări de somn și transpirații excesive, și atrofie urogenitală cu simptome de uscăciune vaginală, dispareunie și incontinența căilor urinare. Mai puțin specifice, dar de multe ori menționate ca parte a sindromului menopauzei sunt simptome ca dureri anginoase, palpitații, iritabilitate, nervozitate, lipsa de energie și a capacității de concentrare, uitare, pierderea libidoului și dureri ale articulațiilor și mușchilor. TSH atenuează multe dintre aceste simptome ale deficienței de estradiol la femeile aflate la menopauză.
- TSH are un efect pozitiv asupra conținutului de colagen și îmbătrânirii pielii și poate întârzia procesul de ridare a pielii.
- S-a obținut ameliorarea simptomelor menopauzei în primele câteva săptămâni de tratament.
- Adăugarea unui progestativ la un regim de substituție cu estrogeni timp de cel puțin 10 zile pe ciclu, ca în Cyclo-Progynova, reduce riscul de hiperplazie endometrială și riscul de adenocarcinom la femeile cu uter intact. La adăugarea de progestogen la înlocuirea regimului estrogen nu s-a demonstrat ca acesta să interfereze cu eficacitatea estrogen pentru indicațiile aprobate.

#### *Prevenirea osteoporozei*

- Deficitul de estrogeni din menopauză este asociat cu creșterea turnover-ului osos și diminuarea masei osoase. TSH reduce resorbția osoasă și întârzie sau oprește pierderea osoasă din postmenopauză. Nu există dovezi că TSH reface masa osoasă la nivelele din premenopauză.
- Efectul estrogenilor asupra densității minerale osoase este dependent de doză. Protecția pare să fie eficace atâta timp cât se continuă tratamentul. După întreruperea TSH, viteza diminuării masei osoase este similară cu cea observată la femeile netratate.
- Rezultatele studiului WHI și ale unei meta-analize realizate pe baza mai multor studii arată că utilizarea TSH, în monoterapie sau în terapie combinată cu un progestogen - în special la femeile sănătoase, reduce riscul de fracturi de șold, fracturi de vertebre sau alte fracturi provocate de osteoporoză. TSH poate să prevină fracturile și la femeile cu densitate minerală osoasă scăzută și/sau osteoporoză diagnosticată, dar dovezile în acest sens sunt limitate.

Studiile observaționale și Women's Health Initiative (WHI), pe estrogeni ecvini conjugați (CEE) plus acetat de medroxiprogesteron (MPA), sugerează o reducere a morbidității la femeile în postmenopauză care iau TSH și au cancer de colon. În studiul WHI nu a fost observată reducerea riscului în monoterapie cu CEE. Nu se știe dacă aceste rezultate se extind și la alte produse.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Valerat de estradiol*

#### *Absorbție*

Valeratul de estradiol este absorbit rapid și complet. Se metabolizează la primul pasaj hepatic până la estradiol și acid valeric. Metabolizarea estradiolului are loc în principal în ficat și în intestin, dar și în

organele țintă și implică formarea unor metaboliți inactivi sau mai puțin activi, inclusiv estronă, catecolestrogeni și o serie de glucuronide și sulfați estrogenici. Numai aproximativ 3% din estradiol se elimină nemodificat după administrarea orală de valerat de estradiol. Alimentația nu afectează biodisponibilitatea estradiolului.

#### *Distribuție*

Concentrațiile plasmatice maxime ale estradiolului de aproximativ 30 pg/ml sunt atinse în general după 4-9 ore de la administrarea drajeului. În 24 de ore de la administrare, concentrațiile plasmatice de estradiol scad la concentrații de aproximativ 15 pg/ml. Estradiolul se leagă de albumină și de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG). Totuși, legarea SHBG este mai scăzută decât cea a levonorgestrelului. Frațiunea nelegată a estradiolului în plasmă este de circa 1-1,5%, iar fracțiunea legată de SHBG este de 30-40%.

Volumul aparent de distribuție a estradiolului după o singură administrare intravenoasă este de circa 1 l/kg.

#### *Metabolizare*

După descompunerea esterului din administrarea exogenă de valerat de estradiol, metabolizarea medicamentului urmează căi de biotransformare a estradiolului endogen. În principal, estradiolul este metabolizat în ficat, dar și extrahepatic, cum ar fi în intestin, rinichi, mușchii scheletici și organele țintă. Aceste procese implică formarea de estronă, estriol, catecolestrogeni și conjugați sulfat și glucuronidat cu acești compuși, toți fiind compuși mult mai puțin estrogenici sau chiar neestrogenici.

#### *Eliminare*

Clearance-ul plasmatic total al estradiolului, care urmează după o singură administrare intravenoasă, arată o mare variabilitate în intervalul 10-30 ml/min și kg. O anumită proporție a metaboliților estradiolului este excretată în bilă și intră în circulația enterohepatică. În final, metaboliții estradiolului sunt excretați în principal ca sulfați și glucuronidați prin urină.

#### *La starea de echilibru*

Comparativ cu administrarea în doză unică, după administrări repetate se observă concentrații plasmatice de estradiol de aproximativ două ori mai crescute. În medie, concentrația de estradiol variază între 30 (nivel minim) și 60 pg/ml (nivel maxim). Estrona, ca metabolit mai puțin estrogenic, atinge concentrații plasmatice de circa 8 ori mai mari, sulfatul de estronă atinge concentrații de circa 150 ori mai mari. După oprirea tratamentului cu Cyclo-Progynova, nivelele de estradiol și estronă de dinainte de tratament se ating în 2-3 zile. Nu se observă diferențe distincte ale nivelelor de estrogen între fazele tratamentului cu valerat de estradiol singur sau în asocieră cu norgestrel.

#### *Norgestrel*

##### *Absorbție*

După administrarea orală, norgestrelul este absorbit rapid și complet. Compusul activ din amestecul racemic este levonorgestrelul, care devine complet biodisponibil din racemic și justifică aproximativ jumătate din doza de norgestrel.

##### *Distribuție*

În medie, concentrațiile plasmatice maxime de levonorgestrel de 7-8 ng/ml sunt atinse deja în 1-1,5 ore după o singură administrare de Cyclo-Progynova. În continuare, concentrațiile plasmatice de levonorgestrel scad bifazic cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică terminal de 27 ore și ating concentrațiile minime de circa 1 ng/ml la 24 ore după administrare.

Levonorgestrelul se leagă de albumină și de HBG. Doar aproximativ 1-1,5% din concentrația plasmatică totală de levonorgestrel nu este legată de proteine. Frațiunile relative de levonorgestrel liber, legat de albumină și de SHBG, sunt puternic dependente de concentrația plasmatică de SHBG. După inducerea proteinelor de legare, fracțiunea legată de SHBG crește, în timp ce fracțiunea nelegată și cea legată de albumină scad. La sfârșitul monofazei estrogenice a ciclului de tratament cu Cyclo-Progynova, concentrația de SHBG atinge cele mai înalte nivele în plasmă, care apoi scad la cele mai

joase nivele la sfârșitul fazei de asociere. În mod corespunzător, fracțiunea liberă de levonorgestrel este de circa 1% la început și de circa 1,5% la sfârșitul fazei de asociere. Fracțiunile corespunzătoare de levonorgestrel legate de SHBG sunt de 70, respectiv 65%.

### **Metabolizare**

Norgestrelul este metabolizat complet. Cele mai importante căi metabolice ale substanței active levonorgestrel (LNG) sunt reducerea grupării  $\Delta 4$ -3-oxo și hidroxilările la pozițiile 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  și 16 $\beta$ , urmate de conjugare. CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolismul oxidativ al LNG. Datele disponibile *in vitro* sugerează că reacțiile de biotransformare mediate de CYP pot avea o relevanță minoră pentru LNG comparativ cu reducerea și conjugarea. Nu se cunosc metaboliți farmacologic activi.

### **Eliminare**

Viteza clearance-ului levonorgestrelului din plasmă este de 1 ml/min și kg.

Cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 zi, sunt excretate aproximativ aceleași proporții de metaboliți ai norgestrelului prin urină și bilă.

### **La starea de echilibru**

Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al levonorgestrelului de aproximativ 24 ore, se așteaptă o acumulare a substanței active în plasmă. În mod corespunzător, se observă nivele ridicate de aproximativ 1 ng/ml după administrarea repetată. Totuși, datorită modificării simultane în capacitatea de legare a proteinelor în timpul tratamentului (scăderea concentrației de SHBG), aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a levonorgestrelului nu diferă în fapt între începutul și sfârșitul perioadei de 10 zile de tratament cu asocierea de estrogen/progestativ. Prin urmare, nu se observă nici o acumulare de levonorgestrel în plasmă după mai multe administrări de Cyclo-Progynova.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### **• Carcinogenitate**

Rezultatele studiilor de toxicitate la administrarea repetată, inclusiv studii de oncogenicitate cu două substanțe active nu sunt sugestive pentru un anumit risc legate de utilizarea la om. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că steroizii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi hormon-dependente și tumori.

Studiile efectuate la animale cu estradiol și valerat de estradiol au evidențiat un efect embrioletal ca urmare a acestei componente a preparatului

### **• Mutagenitate**

Studiile *in vitro* și *in vivo* cu 17  $\beta$ -estradiol sau cu LNG (de exemplu, enantiomerul farmacologic activ al norgestrelului) nu au indicat potențial mutagen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Cyclo- Progynova 11

*Nucleu*

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă 25000

Talc

Stearat de magneziu



*Strat de drajefiere*  
Zahăr  
Povidonă 700000  
Macrogol 6000  
Carbonat de calciu  
Talc  
Ceară de montanglicol

Cyclo- Progynova 10  
*Nucleu*  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Povidonă 700000  
Talc  
Stearat de magneziu  
*Strat de drajefiere*  
Zahăr  
Povidonă 700000  
Macrogol 6000  
Carbonat de calciu  
Talc  
Glicerol 85%  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Ceară de montanglicol

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al tip calendar a 21 drajeuri  
(11 drajeuri de culoare albă și 10 drajeuri de culoare maro deschis).

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BAYER AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2181/2009/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.