

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CYCLO-PREMELLA обвити таблетки  
(Conjugated estrogens/ Medroxyprogesterone acetate)

МИНИСТЪРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 4929/05-08-07	
642/15.07.03	Мерц

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една обвита таблетка CYCLO-PREMELLA с цвят бордо съдържа 0,625 mg conjugated estrogens.

Една обвита таблетка CYCLO-PREMELLA със светлосин цвят съдържа 0,625 mg conjugated estrogens и 5 mg medroxyprogesterone acetate.

Конюгираните естрогени представляват комбинация от естрогени, получени главно от естествени източници. Съдържат натриеви соли на водоразтворими сулфатни естери на estrone, equilin и 17 $\alpha$ -dihydroequilin заедно с по-малки количества 17 $\alpha$ -estradiol, equilinen, 17 $\alpha$ -dihydroequilenin, 17 $\beta$ -dihydroequilin, 17 $\beta$ -dihydroequilenin, 17 $\beta$ - estradiol и  $\Delta$ 8,9-dehydro-estrone.

Medroxyprogesterone acetate е производно на прогестерон.

Помощни вещества: виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

CYCLO-PREMELLA е под формата на обвити таблетки за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

CYCLO-PREMELLA е показан за лечение на следните състояния при жени с интактна матка в или след менопауза:

1. Умерени до тежки вазомоторни симптоми, свързани с естрогенен дефицит като изпотяване и горещи вълни;
2. Профилактика и стационариране на остеопороза, свързана с естрогенен дефицит **при жени с повишен риск от остеопоротични фрактури;**
3. Лечение на вулво-вагинална атрофия, атрофичен уретрит;

**Хормонално-заместителна терапия (ХЗТ) не трябва да се започва или да продължава за предпазване от сърдечна коронарна болест (виж също раздел 4.4).**

**Ползата и риска от ХЗТ трябва винаги да се преценяват внимателно, включително възможността за поява на рискове в**



**хода на лечението. По-специално при преценяване на необходимостта от ЕЗТ и ХЗТ при жени без менопаузални симптоми или за продължително лечение трябва да се има предвид, че в тези случаи се препоръчва алтернативно лечение (виж раздел 4.4).**

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

**Състоянието на пациентките трябва да се преоценява периодически с оглед необходимостта от продължаване на лечението на симптомите и ХЗТ трябва да бъде продължена само докато ползата от облекчаване на тежките симптоми превишава риска от терапията. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза.**

Medroxyprogesterone acetate се прилага циклично при CYCLO-PREMELLA, за разлика от PREMELLA 2,5/ 5, където се прилага без прекъсване. Дневно се приема по една таблетка CYCLO-PREMELLA, без да се дъвче или чупи.

Прилагането на лекарствения продукт започва с прием на таблетка №1, разположена непосредствено до стрелката "СТАРТ" и продължава като се следват номерата и стрелките в означения ред до приемането на всичките 28 таблетки. Това означава, че през първите 14 дни от 28 дневния цикъл се приемат таблетките с цвят бордо, а след това останалите 14 светлосини таблетки.

На следващия ден след приключване на първата опаковка започва приема на таблетки от следващата опаковка.

CYCLO-PREMELLA е предназначена за жени с интактна матка като целта е да се намали риска от възникване на ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином, свързан със заместителната терапия с естрогени. Самостоятелно лечение с конюгирани естрогени е подходящо за жени с хистеректомия.

Факторите, от които зависи изборът на CYCLO-PREMELLA са личната медицинска анамнеза на пациентката и настоящото ѝ клинично състояние.

При цикличен режим на лечение е обичайно да се появи менструално-подобно кървене или зацапване. Това кървене или зацапване може да започне между 20-ия ден на първия 28-дневен цикъл и 5-ия ден на втория 28-дневен цикъл. В едногодишно проучване общо случаите на менструално-подобно кървене (със или без зацапване) или зацапване са наблюдавани в 75%-85% от циклите.

Освен менструално-подобно кървене може да възникне и нередовно кървене с цикличен режим. В едногодишно проучване съобщеният



среден брой на дни с нередовно кървене и нередовно зацапване са съответно 4,8 дни и 2,5 дни.

#### 4.3 Противопоказания

CYCLO-PREMELLA е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- известна или подозирана бременност;
- известен, предшестващ или подозиран рак на млечната жлеза;
- известни или подозирани естроген-зависими злокачествени тумори (например ендометриален карцином);
- неизяснено генитално кръвотечение;
- предшестващ или настоящ венозен тромбоемболизъм (като дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия);
- активно или прекарано в близкото минало тромбоемболично заболяване (например мозъчен инсулт, миокарден инфаркт);
- остро нарушение на чернодробната функция или анамнеза за чернодробно заболяване, след което чернодробните функционални показатели не са се възстановили в нормални граници;
- известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

***ХЗТ е свързана с повишен риск от развитие на някои видове тумори и сърдечно-съдови заболявания.***

***ХЗТ не трябва да се започва или да продължава с цел предпазване от коронарна болест на сърцето.***

***Ползата и риска от ЕЗТ и ХЗТ трябва винаги да се преценяват внимателно, включително възможността за поява на рискове в хода на лечението. По-специално при преценяване на необходимостта от ЕЗТ и ХЗТ при жени без менопаузални симптоми или за продължително лечение трябва да се има предвид, че в тези случаи се препоръчва алтернативно лечение.***

- Преди началото или възобновяването на ХЗТ е необходимо да се снесе пълна лична и фамилна анамнеза. Прегледът на физикалното състояние (включително на тазовите органи и млечните жлези) трябва да се извършва с оглед анамнестичните данни за пациента и съществуващите противопоказания и предупреждения за употреба. Трябва да се изключи наличието на бременност преди началото на лечението. По време на лечението се препоръчва провеждането на периодични прегледи с честота и характер, адаптирани към индивидуалния пациент. Жените трябва да бъдат инструктирани за какви промени в гърдите трябва да съобщават своевременно на своя



лекар или медицинска сестра. Изследванията, включително мамография, трябва да се провеждат в съответствие с одобрените скринингови процедури, модифицирани според клиничните нужди при отделния пациент. Необходима е внимателна преоценка на риска и ползата в хода лечението с хормонална заместителна терапия.

• Ако е налице някое от следните състояния в момента, появявало се е в миналото и/или се е влошило по време на бременност или предшестваща хормонална терапия, пациентката трябва да бъде внимателно проследявана. Трябва да се отчита вероятността тези състояния в редки случаи да рецидивират или да се влошат по време на лечението с CYCLO-PREMELLA:

- лейомиома (фиброиди на матката) или ендометриоза;
- рискови фактори за тромбоемболични нарушения (виж по-долу);
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, например *фамилна обремененост по права линия за рак на гърдата*;
- хипертония;
- чернодробни нарушения (например аденом на черния дроб, предшестваща холестатична жълтеница);
- захарен диабет с или без засягане на съдовете;
- холелитиаза;
- мигрена или (тежко) главоболие;
- системен лупус еритематозус;
- анамнеза за ендометриална хиперплазия (виж по-долу);
- епилепсия;
- бронхиална астма;
- порфирия;
- чернодробни хемангиоми;
- отосклероза.

• *Лечението трябва да бъде прекъснато незабавно ако се установи наличието на противопоказание (виж раздел 4.3) или в някои от изброените или други случаи:*

- жълтеница или влошаване на чернодробната функция;
- значимо повишение на артериалното налягане;
- новопоявило се мигреноподобно главоболие и/или тежко главоболие;
- бременност.

• *Рак на гърдата*

Дългосрочната употреба на ЕЗТ и ХЗТ е свързана с повишен риск от поява на рак на гърдата.

***В групата на ХЗТ при проведената "Женска здравна инициатива" (WHI) (раздел 5.1) е установено 26% увеличение на броя на случаите с инвазивен рак на гърдата (38 спрямо 30 случая на 10 000 годишни курса на лечение) след средно 5,2 години лечение с комбинацията естроген/прогестоген в сравнение с плацебо. Увеличеният риск от рак на гърдата се е изявил след***



**четвъртата година от лечението. При жените приемали и преди проучването постменопаузална хормонална терапия е наблюдаван относително по-висок риск от рак на гърдата свързан с ХЗТ, отколкото при тези, които никога не са приемали постменопаузални хормони.**

**При ре-анализа на първичните данни от 51 епидемиологични проучвания (без непременно да включват CYCLO-PREMELLA) е установено слабо до умерено увеличение на вероятността за диагностициране на рак на гърдата при жени, използващи в момента или до неотдавна ЕЗТ/ХЗТ. Авторите изчисляват, че сред 1000 жени, които започват хормонално лечение на възраст 50 години и провеждат лечението в продължение на 5, 10 или 15 години, допълнителният брой случаи на рак на гърдата, открит към 70-годишната им възраст ще бъде съответно 2, 6 или 12 случая. Това е сравнено с изчислената за същия период кумулативна честота от 45 случая на 1000 жени, които никога не са използвали ЕЗТ/ХЗТ. Вероятността за диагностициране на рак на гърдата се увеличава с продължителността на лечението и се връща към обичайните граници за период от 5 години след спиране на ЕЗТ/ХЗТ. Според този ре-анализ раът на гърдата, диагностициран при настояща или до скоро провеждана ЕЗТ/ХЗТ е по-малко вероятно да се е разпространил извън млечната жлеза за разлика от туморите, установени при жени, които никога не са провеждали такова лечение.**

**Допълнителни епидемиологични проучвания сочат, че добавянето на прогестоген увеличава риска от развитие на рак на гърдата в сравнение със самостоятелното приложение на естрогени.**

Всички жени трябва да бъдат преглеждани ежегодно от лекар и да проверяват сами състоянието на млечните жлези ежемесечно. Допълнително трябва да се назначава мамографско изследване, според възрастта и рисковите фактори на пациентката.

- **Хиперплазия/ рак на ендометриума**

Рискът от ендометриална хиперплазия и карцином се увеличава, когато естрогените се прилагат самостоятелно за продължително време. Установеният риск от рак на ендометриума при жени, получавали само естрогени е 2 до 12 пъти по-висок в сравнение с не-лекуваните жени и зависи от продължителността и дозата на приеманите естрогени. Повечето проучвания не показват значително повишение на риска, свързан с употребата на естрогени за по-малко от 1 година. Най-високата степен на риска е наблюдавана при дългогодишна употреба, с увеличение на риска от 15 до 24 пъти за 5 - 10 години или повече, като този риск персистира за минимум 8 - 15 години след прекратяване на ЕЗТ.

Няма доказателства за това, че употребата на естрогени от естествен произход крие различен риск по отношение на ендометриума в сравнение със синтетичните естрогени в еквивалентни дози.



За да се намали, но не и да се елиминира риска за ендометриума, е от изключително значение комбинирането на естрогеновата терапия с прогестоген за поне 12 дни на всеки цикъл при не-хистеректомирани жени. Установено е, че добавянето на прогестоген към ЕЗТ намалява риска от ендометриална хиперплазия, която е възможен предшественик на карцинома на ендометриума. **В групата, участваща в WHI не е установен повишен риск от възникване на карцином на ендометриума след средно 5,2 години лечение с комбинацията естроген/прогестоген в сравнение с плацебо.**

Клиничното проследяване на жените, приемащи естроген и прогестоген в комбинация е много важно. При всички случаи на неизяснено персистиращо или рекурентно абнормно вагинално кръвотечение е необходимо да се предприемат адекватни диагностични мерки, включително ендометриална биопсия, с цел да се изключи малигнена формация.

Има обаче и възможни рискове, свързани с употребата на прогестогени в схемите за естроген-заместителна терапия, за разлика от самостоятелно прилаганите естрогени. Те включват (а) увеличен риск от рак на гърдата, (б) нежелани ефекти върху липопротеиновата обмяна (например понижаване на HDL, повишаване на LDL) и (с) нарушен глюкозен толеранс.

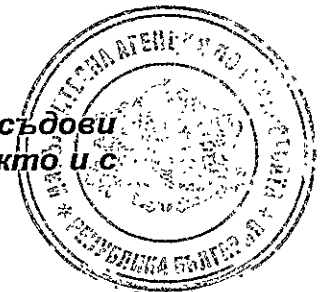
Може да се появят интерменструално кръвотечение и зацапване по време на първите месеци от лечението. Ако интерменструалното кръвотечение или зацапването се появят след известен период от време след началото на терапията или продължават след спирането ѝ, трябва да се потърсят причините за това, включително чрез биопсия за изключване на злокачествено новообразувание на ендометриума.

- **Карцином на яйчниците**

**Връзката между ЕЗТ и овариалния карцином е оценявана в няколко епидемиологични проучвания (case-control и кохортни). Две големи кохортни проучвания показват увеличен риск от овариален карцином, свързан с дългосрочно самостоятелно естроген-заместително лечение при хистеректомирани жени, особено при продължителност от 10 и повече години. При едно от тези проучвания се съобщава за базисна честота от 4,4 случая на 10 000 жени за година сред нелекуваните постменопаузални жени и 6,5 случая на 10 000 годишни курса на лечение с ЕЗТ. Други епидемиологични проучвания на ЕЗТ и рака на яйчниците не са показали значима причинно-следствена връзка. Данните не са достатъчни за да се определи дали има повишен риск при ХЗТ.**

- **Артериални и венозни тромбоемболични събития**

**ЕЗТ и ХЗТ са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови събития като миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, както и с**



**венозна тромбоза и белодробна емболия (венозен тромбоемболизъм- ВТЕ)**

**Пациентите, които имат рискови фактори за тромботични нарушения трябва да се наблюдават внимателно.**

**- Венозен тромбоемболизъм**

Хормоналната заместителна терапия е свързана с по-висок относителен риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), например дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия. **В подгрупа от участници в WHI (виж раздел 5.1) е наблюдавано двукратно завишена честота на ВТЕ, включително са наблюдавани дълбоки венозни тромбози и белодробна емболия при жените, прилагащи комбинация от естроген/прогестоген, в сравнение с групата, получаващи плацебо. Честотата на ВТЕ е била 34 на 10 000 годишни курса на лечение с естроген/прогестогенова комбинация в сравнение с честотата от 16 на 10 000 годишни курса на лечение при плацебо-групата. Увеличението на риска е наблюдавано през първата година и персистира в хода на лечението. Пресметнато е, че броя на случаите на ВТЕ, които ще възникнат за период от 5 години при жени, непрिलाгащи ХЗТ е приблизително 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години и 8 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Направени са изчисления, че при здрави жени, които провеждат ХЗТ в продължение на 5 години, броя на допълнителните случаи на ВТЕ през този период ще бъде между 2 и 6 (средно=4) на 1000 жени на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (средно=9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. В групата на самостоятелно лечение с естрогени от проучването WHI (виж раздел 5.1) е наблюдавано увеличение на риска от ВТЕ за жените употребяващи естрогени в сравнение с плацебо. Тези резултати са предварителни и проучването продължава.**

Всеобщо признатите рискови фактори за развитие на ВТЕ включват лична или фамилно обременена анамнеза, тежка степен на затлъстяване ( $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ ) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Няма консенсус по отношение на възможната роля на варикозно разширените вени в патогенезата на венозния тромбоемболизъм.

Пациентите с предшествващ ВТЕ или известна тромбофилия са с повишен риск от ВТЕ. ХЗТ може допълнително да повиши този риск. За да се изключи предразположение към тромбофилия е необходимо да се снесе подробна анамнеза за фамилна обремененост по отношение на тромбоемболизъм или прекарани рекурентни спонтанни аборти при пациентката. До завършване на изчерпателната оценка за наличие на рискови фактори за тромбофилия, употребата на хормонална заместителна терапия трябва да счита за противопоказана.

Рискът от венозен тромбоемболизъм може временно да се повиши при продължителна имобилизация, тежка травма или голяма операция. Както при всички пациенти в постоперативния период, трябва да се

обръща основно внимание на профилактичните мерки за предотвратяване на венозен тромбоемболизъм след хирургична намеса. Когато се очаква продължителна имобилизация след големи операции, особено коремни и ортопедични операции на долните крайници, трябва да се обсъди необходимостта от временно спиране на хормоналната заместителна терапия по възможност 4 до 6 седмици преди операцията. Лечението не трябва да се възобновява до окончателното раздвижване на пациентката.

Ако се развие венозен тромбоемболизъм след началото на лечението лекарството трябва да бъде спряно. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно със своя лекар при появата на симптоми на потенциални тромбоемболични усложнения (например болезнени отоци на краката, внезапна болка в гърдите, задух).

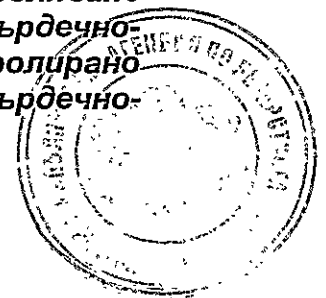
*- Ишемична болест на сърцето (ИБС) и мозъчен инсулт*

**В подгрупа от WHI (виж раздел 5.1) е наблюдаван повишен риск от нежелани събития свързани с ИБС (дефинирани като нефатален миокарден инфаркт и смъртен изход по причина на ИБС) при жените, получавали комбинация от естроген и прогестоген в сравнение с групата получавала плацебо (37 спрямо 30 на 10 000 годишни курса на лечение). Повишението на риска е наблюдавано още през първата година и персистира през следващите години на лечение.**

**В същата подгрупа от WHI е установен повишен риск от мозъчен инсулт при жените, получавали комбинация от естроген и прогестоген в сравнение с групата, получавала плацебо (29 спрямо 21 на 10 000 годишни курса на лечение). Повишеният риск е наблюдаван след първата година и останал постоянен през следващите години на лечение. Пресметнато е, че броя на случаите на мозъчен инсулт, които ще възникнат за период от 5 години при жени, неприлагащи ХЗТ е приблизително 3 на 1000 жени на възраст 50-59 години и 11 на 1000 жени на възраст 60-69 години. Направени са изчисления, че при жени, които приемат конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат в продължение на 5 години, броя на допълнителните случаи ще бъде между 0 и 3 (средно=1) на 1000 жени на възраст 50-59 години и между 1 и 9 (средно=4) на 1000 жени на възраст 60-69 години.**

**В подгрупата от WHI, получаваща само естроген е наблюдаван повишен брой случаи на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт в сравнение с групата, получаваща плацебо. Тези наблюдения са предварителни и проучването в тази група продължава.**

**Лечението с перорални конюгирани естрогени от естествен произход в комбинация с медроксипрогестерон ацетат при постменопаузални жени с документирано сърдечно заболяване (n=2763, средна възраст 66,7 години) не демонстрира сърдечно-съдова ефективност според резултатите от контролирано клинично изпитване на вторичната профилактика на сърдечно-**





**съдови заболявания (Heart and estrogen/progestin Replacement Study - HERS).**

**При проследяване за средно 4,1 години лечението с перорални конюгирани естрогени от естествен произход и медроксипрогестерон ацетат не намалява като цяло честотата на ИБС. Наблюдавани са по-голям брой инциденти на ИБС в групата, получаваща хормонално лечение в сравнение с групата на плацебо през първата година, но не и в следващите години на терапия.**

**От основното HERS изпитване 2321 жени се съгласяват да участват в отворено проучване HERS II, което е разширение на HERS. Средния допълнителен период на проследяване в проучването HERS II е 2,7 години за общо 6,8 години. Честотата на инцидентите на ИБС в HERS, HERS II и като цяло е сравнима при жените от групата подложена на хормонална терапия и тези на плацебо.**

**Лекарите трябва внимателно да преценяват очакваната полза и повишеният риск при постменопаузални жени с ИБС.**

- **Заболяване на жлъчния мехур**  
Съобщава се за 2-4кратно повишен риск от жлъчни заболявания, изискващи оперативна намеса при жените, провеждащи ЕЗТ/ХЗТ.
- **Зрителни нарушения**  
Съобщава се за тромбоза на съдовете на ретината при пациенти, получаващи естрогени. Лечението трябва да се преустанови до провеждане на изследване, в случай на внезапна частична или пълна загуба на зрението, или внезапно настъпила проптоза, диплопия или мигрена. Ако при прегледа се установи оток на папилата или лезии на съдовете на ретината, лечението трябва да се прекрати.
- **Хипокалциемия**  
Естрогените трябва да се прилагат внимателно при пациенти с тежка хипокалциемия.
- **Нарушена чернодробна функция**  
Метаболизмът на естрогените и прогестогените е нарушен при пациенти с увредена чернодробна функция.
- **Холестатична жълтеница**  
Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за холестатична жълтеница, свързана с предишна употреба на естрогени или бременност и в случай на рецидив лечението трябва да се прекрати.
- **Задръжка на течности**  
Поради факта, че естрогените могат да доведат до задръжка на течности, пациентите със състояния, които биха се повлияли от този



фактор (сърдечна или бъбречна дисфункция), изискват внимателно наблюдение след предписването на естрогени.

- **Хипертриглицеридемия**

Жените със съпътстваща хипертриглицеридемия трябва да се проследяват внимателно по време на естроген-заместителна или хормонална заместителна терапия, тъй като има съобщения за редки случаи на значителни повишения на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.

- **Артериално налягане**

При малък брой случаи наблюдаваните значими повишения на артериалното налягане по време на естроген-заместителна терапия са били свързани с идиосинক্রазия към естрогените. В едно голямо рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване не е наблюдаван генерализиран ефект от естрогеновата терапия върху артериалното налягане. По време на лечение с естрогени е необходимо проследяване на артериалното налягане на редовни интервали от време.

- **Хипотиреоидизъм**

Естрогените увеличават тироксин-свързващия глобулин (TBG), което води до повишаване на циркулиращия общ тироксин, измерен чрез белтъчно-свързан йод (PBI), T4 нива (чрез капилярна електрофореза или радио-имунологично изследване) или T3 нива чрез радио-имунологично изследване. Намалява поемането на T3 от смоли, отразяващо повишението на TBG. Концентрациите на свободните T3 и T4 не се променят. При пациенти, зависими от заместително лечение с хормони на щитовидната жлеза може да се наложи повишаване на дозата за да се поддържат нивата на свободния тиреоиден хормон в приемливи граници.

Нивата на други свързващи протеини в серума могат да бъдат повишени, например протеините свързващи кортикостероиди и полови хормони, което води съответно до повишение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободния или биологично активен хормон са непроменени. Нивата на други плазмени протеини също могат да се повишат (ангиотензин/ренин субстрат, алфа-I-антитризин, церулоплазмин).

- CYCLO-PREMELLA няма контрацептивна активност. Жените трябва да бъдат предупредени да се придържат към нехормонални контрацептивни методи.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Данните от проучване на лекарствените взаимодействия между конюгирани естрогени от естествен произход и медроксипрогестерон



ацетат показват, че фармакокинетиката на двете лекарства не се променя при съвместното им приложение. Не са провеждани други клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия с конюгирани естрогени от естествен произход.

In vitro и in vivo проучвания са показали, че 17  $\beta$ -estradiol, една от съставките на конюгираните естрогени, се метаболизира частично от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Следователно, мощните индуктори на CYP3A4 като phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, dexamethasone могат да намалят плазмените концентрации на 17  $\beta$ -estradiol. Това може да доведе до намален ефект и/или промени в характера на маточното кръвотечение. Инхибиторите на CYP3A4 като cimetidine, erythromycin, ketoconazole могат да увеличат плазмените концентрации на 17  $\beta$ -estradiol и да доведат до поява на нежелани реакции. Ritonavir и nelfinavir, въпреки че са известни като мощни инхибитори, обратно на очакванията упражняват индуциращ ефект при приложение със стероиди.

Топли вълни и вагинално кървене са наблюдавани при пациенти, приемащи ХЗТ и жълт кантарион. Жълтият кантарион може да индуцира чернодробните микрозомални ензими, което теоретично може да доведе до намалена ефективност на ХЗТ.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

CYCLO-PREMELLA не трябва да се използва по време на бременност (виж 4.3).

***Ако настъпи бременност в периода на лечение с CYCLO-PREMELLA, приемът на лекарствения продукт трябва незабавно да бъде преустановен.***

##### Лактация

Като общовалиден принцип приложението на всяко лекарство при кърмещи жени е допустимо само при ясна необходимост, тъй като много лекарства се екскретират в кърмата. Ефектът на CYCLO-PREMELLA върху кърмачето не е известен.

#### 4.7 Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

CYCLO-PREMELLA не повлиява способностите за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-сериозните нежелани реакции, свързани с употребата на естрогени са посочени в раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба". Допълнително са наблюдавани следните нежелани реакции по време на лечение с естрогени:

Нежеланите реакции са изброени в таблицата според категориите за честота на CIOMS:



Много чести: 10%  
Чести: 1% и <10%  
Не толкова чести: 0,1% и <1%  
Редки: 0,01% и <0,1%  
Много редки 0,01%

#### *Репродуктивна система и увреждания на млечните жлези*

Много чести: болки в гърдите;  
Чести: интерменструално кървене/ дисменорея, зацапване, чувствителност/ увеличаване на гърдите, отделяне на секрет;  
Не толкова чести: промяна в менструалното кръвотечение, промяна в ектропията и секрецията на шийката на матката;  
Редки: галакторея; увеличаване на маточните лейомиоми;  
Много редки: хиперплазия на ендометриума.

#### *Гастроинтестинални увреждания*

Не толкова чести: гадене, подуване на корема, коремни болки;  
Редки: повръщане, панкреатит;

#### *Увреждания на нервата система*

Не толкова чести: тревожност, замаяност, главоболие (включително мигрена);  
Редки: инсулт, обостряне на епилепсия;  
Много редки: обостряне на хорея.

#### *Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни увреждания*

Чести: артралгии, крампи в долните крайници;

#### *Психични нарушения*

Чести: депресия;  
Не толкова чести: промени в либидото, промени в настроението;  
Редки: раздразнителност.

#### *Съдови увреждания*

Не толкова чести: венозни тромбози;  
Редки: повърхностни тромбофлебити, белодробна емболия.

#### *Общо-соматични нарушения*

Не толкова чести: отоци.



### *Увреждания на кожа и подкожни тъкани*

Не толкова чести: акне, алопеция, сърбеж;  
Редки: хлоазма/мелазма, хирзутизъм, обрив;  
Много редки: еритема мултиформе, еритема нодозум.

### *Хепато-билиарни увреждания*

Редки: жлъчно-каменна болест;  
Много редки: холестатична жълтеница.

### *Инфекции и паразитози*

Чести: вагинит;  
Не толкова чести: вагинална кандидоза.

### *Доброкачествени и злокачествени неоплазми (включително кисти и полипи)*

Редки: карцином на млечната жлеза, овариален карцином, фиброкистозни промени на млечните жлези;  
Много редки: карцином на ендометриума, разрастване на чернодробни хемангиоми.

### *Нарушения на имунната система*

Редки: уртикария, ангиоедема, анафилактични/  
анафилактоидни реакции.

### *Метаболитни нарушения*

Редки: нарушен глюкозен толеранс;  
Много редки: обостряне на порфирия, хипокалциемия.

### *Очни увреждания*

Не толкова чести: непоносимост към контактни лещи;  
Много редки: тромбоза на съдовете на ретината.

### *Сърдечни увреждания*

Редки: инфаркт на миокарда.

### *Дихателни, гръдни и медиастинални увреждания*

Редки: обостряне на бронхиална астма.

### *Изследвания*



Чести: промени в телесното тегло (повишаване или намаляване);  
Много редки: повишено артериално налягане.

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за сериозни патологични ефекти от еднократен прием на високи дози естроген/прогестоген съдържащи продукти при деца. Предозирането може да причини гадене и повръщане, менструално-подобно кървотечение може да се наблюдава при жени. Няма специфичен антидот и допълнителното лечение, ако е необходимо, е симптоматично.

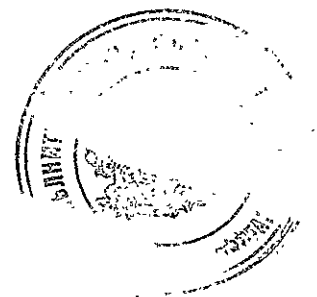
### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

CYCLO-PREMELLA принадлежи към групата лекарства наречена Хормонална заместителна терапия. Те облекчават симптоми, свързани с менопаузата или други състояния, свързани с естрогенен дефицит.

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

*В две подгрупи на WHI (Womans Health Initiative) са включени общо 27000 предимно здрави жени в постменопауза за да се оценят риска и ползата от продължителната ЕЗТ или продължителна ХЗТ (0,625 mg/ ден конюгирани естрогени самостоятелно или 0,625 mg/ 2,5 mg конюгирани естрогени/ медроксипрогестерон ацетат/ ден) в сравнение с плацебо при профилактиката на някои хронични заболявания. Първостепенен показател е честотата на ИБС (нефатален миокарден инфаркт и ИБС със смъртен изход) с основно проучван нежелан изход – инвазивен карцином на млечната жлеза. Общият индекс включва първата поява на двата основни изхода плюс мозъчен инсулт, белодробна емболия, ендометриален карцином, колоректален карцином, фрактура на бедрената кост и смърт по други причини. При проучването не е оценявана ефективността ХЗТ по отношение на менопаузалните симптоми.*

*Естроген/ прогестогеновата част на проучването е прекратено преждевременно тъй като, съгласно предварително дефинираните критерии за спиране, увеличеният риск от рак на гърдата и сърдечно-съдови инциденти превишава определените отдалечени благоприятни ефекти, включени в глобалния индекс. Резултатите от проучването на естроген плюс прогестоген, в което са включени 16 608 жени (средна възраст 63 години, в границите на 50 – 79 години) при средно продължило наблюдение от 5,2 години са представени по-долу:*



Относителен и абсолютен риск в групата с estrogen плюс progesterin, участваща в WHI (a)			
събитие	Относителен риск за ХЗТ спрямо плацебо след 5,2 години (95%CI) (d)	Абсолютен риск на 10 000 годишни курса на лечение	
		Плацебо N= 8 102	ХЗТ N= 8 506
ИБС събития	1,29 (1,02-1,63)	30	37
Не-фатален инфаркт на миокарда	1,32 (1,02-1,72)	23	30
ИБС-смъртен изход	1,18 (0,70-1,97)	6	7
Инвазивен рак на гърдата (b)	1,26 (1,00-1,59)	30	38
Мозъчен инсулт	1,41 (1,07-1,85)	21	29
Белодробна емболия	2,13 (1,39-3,25)	8	16
Колоректален карцином	0,63 (0,43-0,92)	16	10
Карцином на ендометриума	0,83 (0,47-1,47)	6	5
Фрактури на бедрената кост	0,66 (0,45-0,98)	15	10
Смърт по причини различни от посочените по-горе събития	0,92 (0,74-1,14)	40	37
Общ индекс	1,15 (1,03-1,28)	151	170
Дълбока венозна тромбоза (c)	2,07 (1,49-2,87)	13	26
Фрактури на гръбначния стълб (c)	0,66 (0,44-0,98)	15	9
Други остеопоротични фрактури (c)	0,77 (0,69-0,86)	170	131

(a) адаптирано от JAMA, 2002; 288:321-333

(b) включва карцином на гърдата с или без метастази с изключение на in situ карцином

(c) не се включва в общия индекс

(d) доверителните интервали не са статистически приспособени за други видове изчисления и сравнения. С изключение на относителните рискове за дълбоки венозни тромбози и други остеопоротични фрактури, базирани на адаптирани доверителни интервали, останалите относителни рискове не са статистически значими.

**Абсолютният риск на 10 000 годишни курса на лечение, свързан с употребата на estrogen плюс прогестоген възлиза на 7 допълнителни случая на ИБС, 8 допълнителни случая на мозъчен инсулт, 8 допълнителни случая на белодробна емболия и 5 допълнителни случая на инвазивен рак на гърдата, както и**



**случая на фрактури на шийката на бедрената кост по-малко. Абсолютният допълнителен риск от събития включени в "глобалния индекс" е 19 на 10 000 годишни курса на лечение. Няма разлика между групите по отношение на общата смъртност.**

Фармакологичните ефекти на конюгираните естрогени са подобни на ефектите на ендогенните естрогени.

#### Вазомоторни симптоми свързани с естрогенен дефицит

Топли вълни (усещане за интензивна топлина в областта на лицето и горната половина на тялото) се наблюдават при 80% от жените в постменопауза в резултат от намаляване на овариалните хормони и могат да започнат преди спиране на менструацията. Двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани кръстосани проучвания са потвърдили значителното намаляване на топлите вълни при жени в менопауза, приемащи CYCLO-PREMELLA.

#### Атрофичен вагинит и атрофичен уретрит, свързан с естрогенен дефицит

При отсъствие на естрогенова стимулация тъканите на вулвата и вагината се свиват, влагалищните стени стават по-тънки и сухи и напречните гънки изчезват, в резултат на което се появяват чувствителност и сърбеж. Тези промени са обратими при прилагането на естроген-заместителна терапия.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Конюгираните естрогени са водноразтворими и се абсорбират добре от гастроинтестиналния тракт. Те се метаболизират и инактивират главно в черния дроб. Някои естрогени се екскретират в жлъчните пътища, но се реабсорбират в червата и се връщат в черния дроб чрез порталната венозна система. Водноразтворимите естрогенови конюгати са силно кисели и йонизирани в телесните течности, което улеснява отделянето през бъбреците, тъй като тубулната реабсорбция е минимална.

Данните от проучване на лекарствените взаимодействия между конюгираните естрогени и медроксипрогестерон ацетат показват, че фармакокинетиката на двете лекарства не се променя при съвместното им приложение. Не са провеждани други клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия с конюгираните естрогени от естествен произход.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Дългосрочното продължително приложение на естествени и синтетични естрогени при някои животински видове повишава честотата на карциномите на млечните жлези, цервикса, вагината и черния дроб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**





CYCLO-PREMELLA съдържа следните помощни вещества: calcium sulfate, carnauba wax, glyceryl monooleate, lactose, magnesium stearate, methyl cellulose, pharmaceutical glaze (shellac), polyethylene glycol, povidone, sucrose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

## 6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма известни

## 6.3 Срок на годност

36 месеца

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

## 6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка от прозрачна поливинилхлоридна основа (PVC) и горна част от алуминиево фолио. Всеки блистер е поставен в картонена опаковка.

Предлагат се опаковки от 1 x 28 (14 бордо и 14 светлосини) и 3 x 28 обвити таблетки.

## 6.6 Инструкции за употреба

Не са приложени.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth-Lederle Pharma GmbH  
Storchengasse 1/3  
A-1150 Vienna  
Austria

Производител:  
Wyeth Medica Ireland  
Newbridge  
Ireland

или

Wyeth Laboratories  
Havant  
United Kingdom

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CYCLO-PREMELLA – II-1427

## 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

14 Април 1999 г.



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли 2002 г.

**11. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Отпуска се само по лекарско предписание.

