



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-97114788-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-97114788-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CICLOCUR / VALERATO DE ESTRADIOL – LEVONORGESTREL, Forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS, VALERATO DE ESTRADIOL 2,000 mg – LEVONORGESTREL 0,250 mg; aprobado por Certificado N° 42.955.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CICLOCUR / VALERATO DE ESTRADIOL – LEVONORGESTREL, Forma farmacéutica y concentración:

GRAGEAS, VALERATO DE ESTRADIOL 2,000 mg – LEVONORGESTREL 0,250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-05380441-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-05380509-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.955, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-97114788-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.02.23 11:56:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.23 11:56:44 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

CICLOCUR®

VALERATO DE ESTRADIOL / LEVONORGESTREL

Grageas

LÉASE CON ATENCIÓN ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

### COMPOSICIÓN

Cada gragea contiene:

#### Parte 1:

Valerato de Estradiol 2,000 mg

Lactosa 46,250 mg; Almidón de maíz 26,200 mg; Povidona 25000 3,000 mg; Povidona 700,000 0,296 mg; Talco 9,571 mg; Estearato de Magnesio 0,150 mg, Sacarosa 33,980 mg; Macrogol 6000 3,767 mg; Carbonato de Calcio 14,711mg; Cera Montanglicol 0,075 mg.

#### Parte 2:

Valerato de Estradiol 2,000 mg

Levonorgestrel 0,250 mg

Lactosa 46,00 mg; Almidón de maíz 26,200 mg; Povidona 25000 3,000mg; Povidona 700,000 0,322 mg; Talco 9,488 mg; Estearato de Magnesio 0,150 mg, Sacarosa 33,433 mg; Macrogol 6000 3,707 mg; Carbonato de Calcio 14,538 mg; Glicerol 85% 0,204 mg, Dióxido de Titanio 0,408 mg; Pigmento o hierro amarillo E 172 0,102 mg; Pigmento óxido de hierro rojizo 0,123 mg; Cera montanglicol 0,075mg.

### FORMA FARMACÉUTICA

Grageas.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal bifásica.

### INDICACIONES

- Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de signos y síntomas de deficiencia estrogénica debida a menopausia natural o hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria en mujeres con útero intacto.
- Prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Cuando la terapia de reemplazo hormonal se

prescribe en mujeres sin síntomas menopáusicos y sólo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, se deben considerar inicialmente medicamentos no estrogénicos.

- Control de ciclos menstruales irregulares.
- Tratamiento de amenorrea primaria y secundaria.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **PROPIEDADES FARMACODINAMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, Progestágenos y estrógenos en combinación, Progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales

Código ATC: G03FB

#### ***Mecanismo de acción***

El estrógeno de Ciclocur es el valerato de estradiol, una prodroga del 17 $\beta$ - estradiol humano. El componente levonorgestrel es un progestágeno sintético.

Con la composición y el régimen secuencial de Ciclocur, representado por una monofase a base de estrógenos de 11 días de duración, una fase combinada de estrógeno y progestágeno de 10 días de duración y un intervalo sin tratamiento de 7 días, se establece un ciclo menstrual en mujeres con útero intacto, siempre que el preparado se tome en forma regular.

La ovulación no se inhibe con el empleo de Ciclocur y la producción endógena apenas se ve afectada. El preparado se puede utilizar en mujeres jóvenes para inducir y regular el ciclo así como, en mujeres perimenopáusicas para tratar las hemorragias uterinas irregulares u otra sintomatología del climaterio.

#### ***Efectos farmacodinámicos***

Durante el climaterio, la disminución y finalmente ausencia en la secreción de estradiol puede provocar inestabilidad en la termorregulación, causando sofocos y alteraciones del sueño y excesiva transpiración, atrofia urogenital con síntomas de sequedad vaginal, dispareunia e incontinencia urinaria. Menos específico, pero frecuentemente mencionado como parte del síndrome climatérico son los síntomas anginosímbiles, palpitaciones, irritabilidad, nerviosismo, falta de energía y de poder de concentración, olvidos, pérdida de libido y dolores articulares y musculares.

#### ***Eficacia y seguridad clínica***

La TRH alivia muchos de estos síntomas de deficiencia de estradiol en la mujer menopáusica.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con una dosis adecuada de estrógenos como ser el *Ciclocur* reduce la resorción ósea y retarda o detiene la pérdida ósea postmenopáusica. El tratamiento de largo plazo con TRH ha mostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas.

Cuando la TRH es discontinuada, la densidad ósea disminuye a un valor comparable al período postmenopáusico inmediato. No existe evidencia de que la TRH reconstituya la densidad ósea a

valores premenopáusicos. La TRH posee asimismo un efecto positivo en el contenido de colágeno y espesor de la piel y puede retardar el proceso de formación de arrugas.

La TRH modifica el perfil lipídico. Disminuye el colesterol total y el LDL- colesterol y puede aumentar el HDL-colesterol y los niveles de triglicéridos. Los efectos metabólicos pueden contrarrestarse en cierto grado con la administración de progesterona, tal como sucede en el Ciclocur.

La adición de progesterona a un régimen de reemplazo estrogénico durante mínimo 10 días por ciclo reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y el riesgo de un adenocarcinoma concurrente en mujeres con útero intacto. La adición de progesterona a un reemplazo estrogénico no ha mostrado interferir con la eficacia del estrógeno para las indicaciones para las que fue aprobado.

Estudios observacionales y el estudio Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) que empleó estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) sugieren una reducción de la morbilidad por cáncer de colon. En la rama estrógenos solos del estudio WHI, esta reducción no fue observada. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### **Valerato de estradiol:**

**Absorción:** el valerato de estradiol es rápida y completamente absorbido. Este éster de estradiol, es clivado a estradiol, y ácido valerianico durante la absorción y primer pasaje hepático. Al mismo tiempo, el estradiol es metabolizado extensamente a estrona, estriol y sulfato de estrona. Sólo el 3% aproximadamente del estradiol queda biodisponible tras la administración oral del valerato de estradiol. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del estradiol.

**Distribución:** suele alcanzarse concentraciones máximas de estradiol en suero de aproximadamente 30 pg/ml entre 4 y 9 horas después de la toma de la gragea. En las 24 horas siguientes a dicha ingestión, los niveles séricos de estradiol disminuyen a concentraciones de aproximadamente 15 pg/ml.

El estradiol se une a la albúmina y a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG). La unión a la SHBG es inferior que la del levonorgestrel (LNG). La fracción libre de estradiol en plasma es del 1 – 1,5% y la fracción unida a la SHBG es del 30 – 40%.

Luego de la administración endovenosa el volumen de distribución aparente del estradiol es de aproximadamente 1 l/kg.

**Metabolismo:** luego de hidrolizado el éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo de la droga sigue las vías de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, pero también fuera de él, por ejemplo en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos blanco. Estos procesos consisten en la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados de sulfato y ácido glucurónico, que son

llamativamente menos estrogénicos o incluso no estrogénicos.

**Eliminación:** la depuración sérica total del estradiol tras una sola administración por vía intravenosa muestra una elevada variabilidad entre 10 y 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de metabolitos de estradiol se elimina por bilis y es sometida a la llamada circulación enterohepática. En última instancia, los metabolitos del estradiol son eliminados principalmente como sulfatos y glucurónidos por la orina.

**Condiciones de estado de equilibrio:** Los niveles séricos de estradiol que se observan tras la administración múltiple son aproximadamente el doble que los que se observan tras la administración de una sola dosis. En promedio, la concentración de estradiol varía entre 30 (niveles mínimos) y 60 pg/ml (niveles máximos). La estrona como metabolito menos estrogénico alcanza una concentración en suero, aproximadamente, 8 veces superior y, la concentración de sulfato de estrona llega a ser unas 150 veces superior. Luego de suspendida la administración de Ciclocur, los niveles de estradiol y estrona plasmáticos pretratamiento se alcanzan dentro de los 2 – 3 días. No se comprueban diferencias en la concentración de estrógenos durante las fases de tratamiento en las que únicamente se administra valerato de estradiol o cuando se combina con LNG.

#### **Levonorgestrel:**

**Absorción:** luego de la administración oral, el LNG es rápida y completamente absorbido.

**Distribución:** La concentración máxima promedio luego de la administración de una dosis simple de LNG es de 7 – 8 ng/ml y se alcanza a la 1 - 1,5 horas luego de la administración.

Luego, los niveles plasmáticos de LNG declinan en forma bifásica con una vida media terminal de 27 horas, y se alcanzan concentraciones mínimas de aproximadamente 1 ng/ml 24 horas después de la administración.

El LNG se liga a la albúmina y a la SHBG. Sólo un 1 – 1,5% del total del LNG no permanece unido a proteínas. Las proporciones relativas del LNG en forma libre, unida a la albúmina y unida a la SHBG dependen de la concentración plasmática de la SHBG. Tras la inducción de las proteínas fijadoras, la fracción de droga unida a la SHBG aumenta, mientras que la fracción libre y la unida a la albúmina disminuyen.

Al final de la fase estrogénica de tratamiento de Ciclocur, la concentración de la SHBG alcanza su máximo nivel plasmático, para llegar a su mínima concentración al final de la fase combinada del tratamiento con Ciclocur. De acuerdo a esto, la fracción de LNG libre es del orden del 1% al inicio y del 1,5% al finalizar la fase combinada de tratamiento. Las fracciones correspondientes unidas a la SHBG son del 70% y 65% respectivamente.

**Metabolismo:** la biotransformación del LNG sigue las vías habituales del metabolismo de los esteroides. No se conocen metabolitos farmacológicamente activos.

**Eliminación:** el aclaramiento metabólico del LNG es de 1 ml/min/kg. Con una vida media de

aproximadamente 1 día, se eliminan aproximadamente, la misma proporción de metabolitos por orina y por bilis.

**Condiciones en estado de equilibrio:** En base a la vida media de eliminación plasmática del LNG, de alrededor de 24 horas, puede esperarse una acumulación plasmática de la droga. De acuerdo a esto, niveles superiores a 1 ng/ml pueden ser observados luego de la administración de dosis repetidas.

Sin embargo y a pesar de las modificaciones espontáneas en el nivel de la SHBG durante el tratamiento, los niveles plasmáticos de LNG no difieren realmente entre el inicio y el final de la fase de 10 días de tratamiento con la combinación de estrógeno/progestágeno. Por lo tanto, no se observa acumulación de LNG en el plasma luego de la administración de dosis múltiples de Ciclocur.

## **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

### ***Carcinogenicidad:***

Los resultados de los estudios de toxicidad con administración repetida, incluyendo estudios de tumorigenicidad con los dos principios activos, no indican que exista un riesgo particular en relación con el uso en humanos. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

### ***Embriotoxicidad/teratogenicidad:***

Los estudios sobre toxicidad reproductiva con levonorgestrel (LNG) no dieron indicios de un potencial teratogénico ni un riesgo de virilización de fetos femeninos en relación con el efecto androgénico parcial de LNG en las concentraciones que se obtienen con las dosis terapéuticas. No obstante, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Ciclocur.

Dado que la administración de valerato de estradiol no produce concentraciones plasmáticas de estradiol no fisiológicas, no cabe esperar que este componente del preparado suponga un riesgo para el feto.

### ***Mutagenicidad:***

Los estudios in vitro e in vivo con 17 $\beta$ -estradiol o con LNG (es decir, el enantiómero farmacológicamente activo del norgestrel) no dieron indicios de un potencial mutagénico.

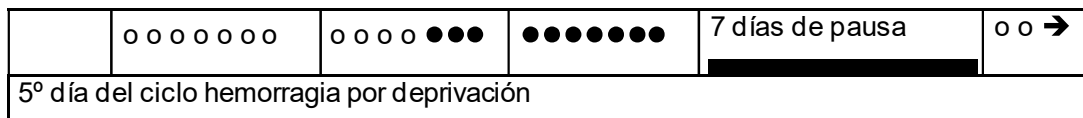
## **POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

Durante tratamientos prolongados es conveniente someterse cada 6 meses, aproximadamente, a exploraciones de control con fines profilácticos.

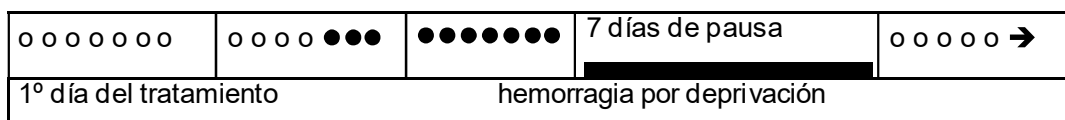
Se extrae siempre la primera gragea de cada envase de la casilla "Inicio" y se continúa con una gragea diaria siguiendo la dirección de las flechas hasta terminar el envase. Las grageas deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

El tratamiento con Ciclocur debe comenzar el 5to. día del ciclo (1er. día de la hemorragia = 1er. día del ciclo).



o ● Ciclocur

Las pacientes amenorreicas o con ciclos muy irregulares comenzarán el tratamiento en cualquier momento, si se ha descartado la presencia de un embarazo.



o ● Ciclocur

Después de haber tomado las 21 grageas de un envase se intercala una pausa de 7 días. La hemorragia suele producirse durante el intervalo de 7 días sin medicación, a los pocos días de tomar la última gragea.

Salvo otra prescripción facultativa, se continúa la toma de las grageas con un nuevo envase de Ciclocur tras la pausa de 7 días, el mismo día de la semana que el primero.

Es indiferente el momento en que se toma la gragea diaria, pero es conveniente hacerlo siempre a la misma hora. El olvido de la toma de una gragea a la hora habitual deberá repararse tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 24 horas no es necesario ingerir una gragea extra. Si se suspende el tratamiento durante más tiempo, puede producirse una hemorragia irregular.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### **Pacientes pediátricos**

Ciclocur no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

#### **Pacientes geriátricos**

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Ciclocur no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia hepática.



Ciclocur está contraindicado en mujeres en presencia o antecedentes de tumores hepáticos o con hepatopatías graves (consulte la sección “Contraindicaciones”). En mujeres con trastornos de la función hepática, es necesaria una estrecha supervisión médica y en caso de un deterioro de los marcadores de la función hepática, debe suspenderse la TRH (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Ciclocur no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia renal.

### **CONTRAINDICACIONES**

La TRH no debe ser iniciada si existe cualquiera de las condiciones enunciadas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante la TRH, este producto deberá ser discontinuado de inmediato.

- Embarazo y lactancia
- hemorragia vaginal sin diagnosticar
- sospecha o certeza de cáncer de mama
- sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas (si son influidas por los esteroides sexuales)
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- enfermedad hepática severa
- tromboembolismo arterial agudo (p. ej.: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones
- un alto riesgo de tromboembolismo arterial o venoso
- hipertrigliceridemia severa
- hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Ciclocur.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Ciclocur no puede usarse como anticonceptivo.

Dado el caso, mientras dure el tratamiento se emplearán medidas anticonceptivas no hormonales (con excepción de los métodos del ritmo y de la temperatura). Si existe la posibilidad de un embarazo, se debe interrumpir la toma de grageas hasta que éste se haya descartado (ver la sección “Embarazo y lactancia”).

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio / riesgo para el tratamiento de la paciente.

Durante el empleo de TRH, **el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente** en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, u otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación riesgo/beneficio, tomando en consideración la posible necesidad de suspender la terapia.

El potencial aumento en el riesgo sinérgico de trombosis se debe considerar en mujeres que tengan una combinación de factores de riesgo o que exhiban una gravedad mayor con respecto a un factor de riesgo individual. Este aumento en el riesgo podría ser mayor incluso que un riesgo acumulativo de factores. La TRH no se debe prescribir en caso de una valoración negativa del riesgo/beneficio.

### ***Tromboembolismo venoso***

Estudios epidemiológicos como así también los estudios controlados y randomizados han sugerido un incremento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), p. ej.: trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente analizada con la paciente al momento de prescribir TRH a una paciente con factores de riesgo para TEV.

Los factores de riesgo generalmente aceptados para TEV incluyen: historia personal, historia familiar (la aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente temprana puede indicar una predisposición genética), obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV también puede aumentar temporalmente durante inmovilizaciones prolongadas, cirugía mayor electiva o postraumática o politraumatismos. Según la naturaleza del hecho y la duración de la inmovilización, deberá considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hormonal.

### ***Tromboembolismo Arterial (TEA)***

Dos grandes estudios clínicos que emplearon estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona evidenciaron un posible incremento en el riesgo de cardiopatía coronaria (CHD) durante el primer año de utilización, así como ausencia de beneficios luego de ese tiempo. Otro gran estudio clínico empleando estrógenos equinos conjugados solos mostró una potencial reducción del índice de CHD en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios en la población total estudiada. Adicionalmente, y como resultado secundario en 2 grandes estudios clínicos empleando estrógenos equinos conjugados mas acetato de

medroxiprogesterona, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40%. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal o a otras vías de administración de esta terapia.

### ***Colecistopatía***

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a una colecistopatía durante el tratamiento con estrógenos.

### ***Demencia***

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon preparados conteniendo estrógenos equinos conjugados que sugiere que la terapia hormonal podría incrementar el riesgo de demencia cuando es iniciada en mujeres de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia, como ha sido observado en otros estudios. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal.

### ***Tumores***

#### **Cáncer de mama**

Estudios observacionales y clínicos han reportado un incremento en el riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que realizan terapia hormonal de reemplazo (TRH) durante varios años. Este hecho puede ser debido al diagnóstico temprano, al efecto promotor del crecimiento de tumores preexistentes o a la combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo global de que se diagnostique cáncer de mama sobre la base de más de 50 estudios epidemiológicos es de 1 a 2, en la mayoría de los estudios.

El riesgo relativo se incrementa con la duración del tratamiento y podría ser inferior o posiblemente neutral con el empleo de estrógenos solos.

Dos grandes estudios clínicos, que emplearon estrógenos equinos conjugados solos o asociados en forma continua con acetato de medroxiprogesterona, evidenciaron un riesgo de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC 95%: 1,01-1,54) luego de aproximadamente 6 años de tratamiento. Se desconoce si éste incremento en el riesgo debe ser extrapolado a otros preparados de terapia hormonal de reemplazo.

Incrementos similares en el riesgo se presentan, por ejemplo, con el retraso natural de la menopausia, con la ingesta alcohólica y con la obesidad. El exceso de riesgo disminuye dentro de pocos años después de la suspensión de la TRH.

La terapia de reemplazo hormonal aumenta la densidad mamográfica, hecho que puede afectar adversamente la detección radiológica de un cáncer de mama en algunas mujeres.

#### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es menos prevalente que el cáncer de mama.

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos reportó que el riesgo general de ser diagnosticada con cáncer de ovario es ligeramente más alto en usuarias de TRH en comparación con mujeres que jamás han usado TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95% 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95% 1.10-1.19). En mujeres que actualmente están usando la TRH, el riesgo de cáncer de ovario se incrementó aún más (RR 1.43, IC del 95% 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se han demostrado en todos los estudios, incluyendo ensayos aleatorizados, por ejemplo, el estudio Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI).

Además, no se ha demostrado de manera uniforme un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo podría ser más relevante con su uso a largo plazo (muchos años).

### **Hiperplasia de endometrio**

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos al esquema elimina este incremento.

### **Tumores hepáticos**

Durante el tratamiento con sustancias hormonales tales como las que contiene Ciclocur, se ha observado algunas veces tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Por este motivo es necesario considerar esta posibilidad en el diagnóstico diferencial si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

### **Otras afecciones**

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de suspenderla.

Los disturbios del funcionamiento hepático, incluyendo las hiperbilirrubinemias, tales como síndrome de Dubin-Johnson o síndrome de Rotor, requieren estrecha supervisión y chequeos periódicos del funcionamiento hepático. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados deben ser objeto de una vigilancia especial. En estas mujeres, el tratamiento hormonal puede estar asociado a un mayor aumento de los niveles de triglicéridos, lo que implica riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la terapia hormonal puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticos. No obstante, las mujeres diabéticas bajo tratamiento deben

ser observadas cuidadosamente.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica como una hemorragia uterina anormal. De producirse hemorragias uterinas anormales de forma frecuente o persistente durante el tratamiento, está indicado proceder a una evaluación endometrial.

Si no se logra regularizar los ciclos menstruales, será necesario descartar enfermedades orgánicas por medio de procedimientos diagnósticos adecuados.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. De observarse esta circunstancia, debe suspenderse el tratamiento.

En el caso de que una endometriosis se reactive durante el tratamiento hormonal de reemplazo, se recomienda la discontinuación del tratamiento.

Se requiere de supervisión médica constante (incluyendo mediciones periódicas de los niveles de prolactina) si la paciente padece de prolactinoma.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioletas mientras reciban este tipo de tratamientos.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de tratamientos hormonales: epilepsia, enfermedad benigna de la mama, asma, migraña, porfiria, otosclerosis, lupus eritematoso sistémico y corea menor. Las mujeres que las padezcan y reciban TRH deben ser estrechamente vigiladas.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Nota: La información para prescribir de los medicamentos concomitantes se debe consultar para identificar interacciones potenciales.

### ***Efectos de otros medicamentos sobre Ciclocur***

Las interacciones pueden ocurrir con inductores enzimáticos microsómicos, lo que puede aumentar la depuración de las hormonas sexuales y que puede derivar en cambios en el perfil de sangrado uterino y/o reducir su eficacia.

*Sustancias que incrementan la depuración de las hormonas sexuales (eficacia reducida por inducción enzimática), por ejemplo:*

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxacarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan.

La inducción enzimática se puede observar a tan solo algunos días del tratamiento. La inducción

enzimática máxima generalmente se observa dentro de pocas semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

*Sustancias con efectos variables sobre la depuración de las hormonas sexuales:*

Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

*Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):*

Los inhibidores de CYP3A4 potentes y moderados, tales como los antimicóticos azoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de pomelo pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambos.

Las sustancias que experimentan una conjugación importante (p. ej.: paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

*Interacciones con el alcohol*

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con terapias hormonales puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.

**Otras formas de interacción**

*Pruebas de laboratorio*

El uso de esteroides sexuales puede afectar los parámetros bioquímicos, por ejemplo, de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteína (transportadoras), p. ej.: la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones de los lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

La TRH no está indicada durante el embarazo y la lactancia.

**Embarazo**

En caso de ocurrir embarazo durante el tratamiento, el medicamento debe ser suspendido inmediatamente.

Estudios epidemiológicos realizados a gran escala con hormonas esteroides utilizadas con fines anticonceptivos y como terapia de reemplazo hormonal no han revelado un riesgo elevado de defectos congénitos en hijos de mujeres que emplearon tales hormonas antes del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se emplearon inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

**Lactancia**

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden eliminar por la leche humana.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria en usuarias de Ciclocur.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

### *Resumen del perfil de seguridad*

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

### *Lista tabulada de reacciones adversas*

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (datos de *postcomercialización*), pero para los cuales la asociación con Ciclocur no ha sido confirmada ni refutada son:

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>            | <b>Frecuente<br/>(<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Poco frecuente<br/>(<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt;1/100</math>)</b> | <b>Raro<br/>(<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt;1/1000</math>)</b> |
|--|--|--|---|
| Trastornos inmunitarios                                |  | Reacción de hipersensibilidad  |   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           | Aumento o disminución de peso  |  |   |
| Trastornos psiquiátricos                               |  | Estado de ánimo depresivo  | Ansiedad, aumento o disminución de la libido                          |
| Trastornos del sistema nervioso                        | Cefalea  | Mareo  | Migraña   |
| Trastornos oculares                                    |  | Trastornos visuales  | Intolerancia a los lentes de contacto                                 |
| Trastornos cardíacos                                   |  | Palpitaciones  |   |
| Trastornos gastrointestinales                          | Náuseas, dolor abdominal   | Dispepsia  | Distensión, vómito  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Exantema, prurito  | Eritema nodoso, urticaria  | Hirsutismo, acné  |
| Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo |  |  | Calambres musculares  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Trastornos mamarios y del sistema reproductor                    | Hemorragia uterina / vaginal, incluyendo manchado (las irregularidades en el sangrado usualmente ceden con el tratamiento continuado) | Hipersensibilidad y dolor en las mamas | Dismenorrea, flujo vaginal, síndrome similar al premenstrual, crecimiento mamario, agrandamiento mamario |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración |   | Edema                                  | Fatiga   |

Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 8.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse también en cuenta.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La TRH de estrógenos solos o combinaciones de estrógeno-progestina se han asociado con un ligero aumento en el riesgo de padecer cáncer de ovario en estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (muchos años) (consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Los estudios de toxicidad aguda, indican que aún en los casos de ingesta inadvertida de dosis terapéuticas múltiples no debe esperarse riesgo de toxicidad aguda.

La sobredosis puede causar náuseas y vómito, en algunas mujeres puede presentarse un sangrado por deprivación.

No existe un antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 y 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

**PRESENTACIÓN**

Envase con 21 grageas.



Conservar en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010 San Pablo SP – Brasil.

Importado y distribuido por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652

(B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.955

Versión: CCDS 01+02

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-97114788- BAYER - Prospectos - Certificado N42.955

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.18 17:17:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.18 17:17:09 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

---

CICLOCUR®

VALERATO DE ESTRADIOL / LEVONORGESTREL

Grageas

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.

Si presenta efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto.

### Qué incluye este prospecto

1. ¿QUÉ ES CICLOCUR Y PARA QUÉ SE USA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CICLOCUR?
3. ¿CÓMO TOMAR CICLOCUR?
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
5. CONSERVACIÓN DE CICLOCUR
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Ciclocur 2/250 comprimidos recubiertos de 2 mg y 2 mg/0.25 mg

Las sustancias activas son Valerato de estradiol y Levonorgestrel.

### 1. ¿QUÉ ES CICLOCUR Y PARA QUÉ SE USA?

Ciclocur proporciona una terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los síntomas relacionados con el climaterio después de que el sangrado mensual se ha detenido. También se utiliza para el tratamiento de síntomas ocasionados por la disminuida actividad de los órganos sexuales (hipogonadismo) posterior a la extirpación quirúrgica de los ovarios o cuando los ovarios no están funcionando (insuficiencia ovárica primaria). Además, se emplea para prevenir la enfermedad ósea osteoporosis en la edad avanzada, llamada osteoporosis posmenopáusica.

Ciclocur se utiliza en mujeres con alteraciones de su ciclo menstrual (amenorrea primaria o secundaria) o irregularidades que no sean resultado de un embarazo, lactancia o problemas

orgánicos.

Ciclocur contiene los dos tipos de hormonas que se pierden durante este cambio en la vida: estradiol y progestágeno. El medicamento reemplaza estas dos hormonas. Aunque la menopausia es un proceso natural, en ocasiones provoca síntomas molestos relacionados con la pérdida gradual de las hormonas producidas por los ovarios. Además, en algunas mujeres la pérdida de estas hormonas puede derivar en el adelgazamiento de los huesos más adelante (osteoporosis posmenopáusica).

El estradiol en Ciclocur previene o alivia los síntomas como sofocos, sudoración, alteraciones del sueño, nerviosismo, irritabilidad, mareos, dolores de cabeza, así como pérdidas involuntarias de orina, sequedad y ardor vaginal, y relaciones sexuales dolorosas. El progestágeno (levonorgestrel) previene el engrosamiento del revestimiento del útero. Ciclocur también está diseñado para controlar periodos abundantes o irregulares y es probable que produzca sangrado mensual regular, incluso si usted ya experimentó la menopausia.

En mujeres jóvenes, Ciclocur ayuda a establecer un ciclo menstrual si no se ha presentado la primera menstruación (amenorrea primaria) o si los periodos se han detenido (amenorrea secundaria) y esto no se debe a embarazo, lactancia o enfermedades orgánicas.

Algunas mujeres son más propensas que otras a desarrollar osteoporosis en edad avanzada, dependiendo de sus antecedentes médicos y su estilo de vida. Se ha demostrado que el uso a largo plazo deriva en una reducción del riesgo de fracturas óseas. En caso de ser adecuado, se le puede prescribir Ciclocur para prevenir la osteoporosis. Su médico podrá darle mayores indicaciones.

Estudios clínicos sugieren que el riesgo de padecer cáncer de intestino grueso (colon) tras la menopausia (después del último sangrado) se puede reducir.

## **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CICLOCUR?**

Su médico le realizará pruebas ginecológicas, de mamas, de tensión arterial y otras, según considere necesario. Si conoce que padece alguna enfermedad hepática, su médico se asegurará de revisar regularmente su función hepática.

Si usted todavía puede embarazarse, es poco probable que Ciclocur cambie eso. Si está tomando precauciones anticonceptivas que no sean anticonceptivos orales (u otros hormonales) cuando inicie Ciclocur, continúe haciéndolo hasta que su médico le indique que ya no necesita protección anticonceptiva. Si ha estado tomando un anticonceptivo oral (u otro hormonal), deberá cambiar a una forma alternativa de anticoncepción (no hormonal) antes de comenzar Ciclocur. Por otro lado, si su médico ya le indicó que ya no necesita utilizar ningún anticonceptivo, no necesita hacerlo mientras toma Ciclocur.

### ***No tome Ciclocur***

No utilice Ciclocur si tiene o ha tenido alguno de los padecimientos que se mencionan a continuación. Si alguno de estos aplica para usted, coméntelo con su médico, quien podrá darle mayores indicaciones.

- Si está embarazada o amamantando.
- Si presenta sangrado vaginal no especificado.
- Si tiene o sospecha tener cáncer de mama.
- Si tiene o sospecha tener otros tumores malignos influenciados por las hormonas sexuales.
- Si tiene o ha tenido tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Si padece enfermedad hepática grave.
- Si recientemente tuvo infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular.
- Si tiene o ha tenido una trombosis (la formación de coágulos) en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si tiene un alto riesgo de padecer tromboembolismo arterial o venoso (coágulos).
- Si tiene niveles sanguíneos gravemente altos de triglicéridos (un tipo especial de lípidos de la sangre).
- Si es alérgica a cualquiera de los ingredientes de Ciclocur (consulte "Contenido de Ciclocur").

Si cualquiera de estos padecimientos aparece por primera vez mientras usa Ciclocur, suspenda su uso de inmediato y consulte a su médico.

### ***Advertencias y precauciones***

#### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Ciclocur**

#### **Antes de tomar Ciclocur**

Su médico hablará con usted sobre los riesgos y beneficios de Ciclocur. Su médico comprobará si usted tiene un riesgo elevado de padecer trombosis debido a una combinación de factores de riesgo o a un factor de riesgo muy elevado. En caso de una combinación de factores de riesgo, el riesgo puede ser más elevado que una simple adición de dos riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le prescribirá un tratamiento con TRH.

Dos ensayos clínicos de gran tamaño con estrógenos equinos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA), hormonas que se utilizan en la terapia de reemplazo hormonal (TRH), sugieren que el riesgo de padecer un ataque cardíaco (infarto de miocardio) se puede incrementar ligeramente durante el primer año de uso. El riesgo no se observó en un ensayo clínico de gran tamaño con CEE solos. En dos ensayos clínicos de gran tamaño con estas hormonas, el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular se incrementó en 30-40%.

**Aunque dichos datos no se encuentran disponibles para Ciclocur, no se debe utilizar para prevenir enfermedades cardíacas y/o accidente cerebrovascular.**

Se requiere de supervisión médica constante (incluyendo mediciones periódicas de los niveles de prolactina) si la paciente padece un adenoma en el lóbulo anterior de la hipófisis.

Si se utiliza TRH en la presencia de cualquiera de los padecimientos que se mencionan a continuación, puede necesitar que se le tenga en observación constante. Su médico puede explicarle a mayor detalle. Por lo tanto, si algo de esto aplica a usted, dígame a su médico antes de comenzar a utilizar Ciclocur si

- Tiene un riesgo incrementado de trombosis (la formación de coágulos) en sus venas.  
El riesgo aumenta con la edad y puede aumentar aún más:
  - Si usted o alguien en su familia directa ha tenido trombosis en los vasos sanguíneos de las piernas o los pulmones;
  - Si tiene sobrepeso;
  - Si tiene venas varicosas.
  - Si ya se encuentra utilizando Ciclocur, dígame a su médico con suficiente anticipación previo a cualquier hospitalización o cirugía esperada. Esto es porque el riesgo de padecer una trombosis venosa profunda se puede incrementar temporalmente como resultado de una cirugía, heridas graves o inmovilización.
- Tiene fibroides uterinos
- Padece o ha padecido endometriosis (la presencia de tejido del revestimiento del útero en lugares del cuerpo donde no se encuentra normalmente)
- Padece alguna enfermedad hepática o enfermedad de la vesícula biliar
- Padece ictericia durante su embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales
- Padece diabetes
- Tiene niveles altos de triglicéridos (un tipo especial de lípidos de la sangre)
- Tiene tensión arterial alta
- Tiene o ha tenido cloasma (parches de decoloración en la piel); de ser así, evite la sobreexposición al sol o a la radiación ultravioleta.
- Padece epilepsia
- Tiene bultos o dolor en los senos (enfermedad benigna de la mama)
- Padece asma
- Padece migraña
- Padece una enfermedad hereditaria llamada porfiria
- Padece sordera hereditaria (otoesclerosis)
- Padece lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad inflamatoria crónica)
- Tiene o ha tenido corea menor (enfermedad con movimientos inusuales)
- Padece de episodios de inflamación en partes del cuerpo como manos, pies, cara, vías respiratorias, causados por un defecto en el gen que controla la proteína sanguínea llamada inhibidor C1 (angioedema hereditario). La hormona valerato de estradiol en Ciclocur puede inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario
- Tiene 65 años de edad o más al momento de inicio de la TRH. El motivo es que existe

evidencia limitada de estudios clínicos de que el tratamiento hormonal puede incrementar el riesgo de la pérdida significativa de habilidades intelectuales como la capacidad de la memoria (demencia)

### ***TRH y cáncer***

#### **Cáncer de endometrio**

El riesgo de cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio) aumenta cuando los estrógenos se usan solos durante periodos prolongados. El progestágeno en Ciclocur reduce este riesgo.

Informe a su médico si presenta con frecuencia irregularidades en el sangrado o sangrado persistente durante el tratamiento con Ciclocur.

#### **Cáncer de mama**

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende de cuánto tiempo tome la TRH. El riesgo aumentado de cáncer de mama puede ser más bajo con productos que solo contienen estrógenos. Sin embargo, si deja de tomar TRH, el riesgo adicional disminuye con el tiempo.

Se observan aumentos similares en el diagnóstico de cáncer de mama con, por ejemplo, retraso de la menopausia natural, consumo de alcohol o adiposidad.

La TRH puede cambiar el aspecto de la imagen tomada en una mamografía (aumenta la densidad de las imágenes mamográficas). Esto puede complicar la detección mamográfica del cáncer de mama en algunos casos. Por lo tanto, su médico también puede optar por utilizar otras técnicas de detección del cáncer de mama.

#### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es menos frecuente que el cáncer de mama.

Algunos estudios de observación muestran un riesgo general ligeramente mayor de desarrollar cáncer de ovario en mujeres que han usado TRH en comparación con mujeres que nunca han usado TRH. En las mujeres que actualmente utilizan TRH, este riesgo se incrementó aún más. Estas asociaciones no se han demostrado en todos los estudios. No existe evidencia constante de que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario esté relacionado con la duración del uso de TRH. Sin embargo, el riesgo puede ser más relevante con el uso prolongado (durante varios años).

#### **Tumores hepáticos**

Durante o después del uso de hormonas como las que contiene Ciclocur, rara vez se han producido tumores hepáticos benignos y aún menos tumores hepáticos malignos. En casos aislados, el sangrado de tales tumores en la cavidad abdominal ha puesto en peligro la vida. Aunque tales eventos son extremadamente improbables, debe informar a su médico sobre cualquier sensación inusual en la parte superior del abdomen que no desaparezca en poco tiempo.

### ***Razones para suspender el uso de Ciclocur de inmediato***

Debe interrumpir el tratamiento de inmediato y consultar a su médico si presenta alguna de las siguientes afecciones:

- su primer ataque de migraña (típicamente un dolor de cabeza punzante y náuseas precedidas por alteraciones visuales);
- empeoramiento de la migraña preexistente, cualquier dolor de cabeza inusualmente frecuente o inusualmente intenso;
- alteraciones repentinas de la visión o la audición;
- venas inflamadas (flebitis).

Si presenta un coágulo mientras está tomando Ciclocur o si sospecha que esto ha sucedido, debe dejar de tomarlo inmediatamente y ponerse en contacto con su médico. Las señales de advertencia a tener en cuenta son:

- toser sangre;
- dolores inusuales o hinchazón en brazos o piernas;
- dificultad para respirar repentina;
- desmayo.

Ciclocur también debe suspenderse de inmediato si queda embarazada o si desarrolla ictericia.

### ***Información adicional sobre poblaciones especiales***

#### **Niñas y adolescentes**

Ciclocur no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

#### **Pacientes geriátricas**

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la dosis en pacientes geriátricas.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Ciclocur no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia hepática.

No tome Ciclocur si tiene o ha tenido tumores hepáticos. No tome Ciclocur si tiene una enfermedad hepática grave (consulte "No tome Ciclocur").

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Ciclocur no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia renal.

### ***Otros medicamentos y Ciclocur***

No se deben usar anticonceptivos hormonales. Consulte a su médico para que le proporcione alternativas de anticoncepción, si lo requiere.

Algunos medicamentos

- Pueden alterar los niveles sanguíneos de Ciclocur,
- Pueden impedir que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) funcione debidamente,
- Pueden ocasionar sangrado inesperado.



Estos incluyen

- Medicamentos que se utilizan para el tratamiento de
  - Epilepsia (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato),
  - Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina),
  - Infecciones por VIH y hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa),
  - infecciones micóticas (griseofulvina, antimicóticos azoles; por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol),
  - infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos; por ejemplo, claritromicina, eritromicina),
  - ciertas enfermedades del corazón, tensión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio; por ejemplo, verapamilo, diltiazem),
- el remedio herbolario hierba de San Juan,
- jugo de pomelo.

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos de venta libre.

### ***Ciclocur con alcohol***

El consumo excesivo de alcohol durante el uso de TRH influye en el tratamiento. Su médico le explicará con mayor detalle.

### ***Pruebas de laboratorio***

El uso de TRH puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Informe siempre a su médico o al personal del laboratorio que está utilizando una terapia de reemplazo hormonal.

### ***Embarazo y lactancia***

La TRH no está indicada para su uso durante el embarazo o la lactancia.

Si se produce un embarazo durante la medicación con Ciclocur, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Estudios epidemiológicos extensos con hormonas esteroideas que se usan para anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal no han revelado ni un incremento en el riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que usaron dichas hormonas previo al embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron sin conocimiento al inicio de éste.

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden excretar en la leche humana.

### ***Conducción y uso de maquinaria***

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria en usuarias de Ciclocur.

### **3. ¿CÓMO TOMAR CICLOCUR?**

Si usted todavía presenta sangrado mensual, deberá comenzar a tomar los comprimidos de Ciclocur el quinto día de la menstruación. En cualquier otro caso, su médico puede indicarle que comience de inmediato.

Se toma un comprimido recubierto de color blanco diariamente durante los primeros 11 días, seguido por un comprimido recubierto de color pardo claro diariamente durante 10 días. Cada empaque cubre los 21 días de tratamiento. Después de los 21 días de toma de comprimidos sigue una pausa de 7 días.

Es indiferente la hora del día a la que tome el comprimido, pero una vez que haya seleccionado una hora concreta, debe mantenerla todos los días. El comprimido se debe deglutir entero con algo de líquido.

El sangrado ocurre usualmente durante el intervalo de 7 días sin toma de comprimido, después de algunos días de haber tomado el último comprimido.

Por favor, siga estas instrucciones de uso, ¡de otra manera no obtendrá todos los beneficios de tomar Ciclocur!

#### ***Si toma más Ciclocur del que debe***

No se han reportado efectos adversos por sobredosis. La sobredosificación puede causar náuseas y vómitos, así como sangrado irregular. No es necesario un tratamiento específico, pero deberá consultar a su médico si tiene alguna preocupación.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666.

Hospital Posadas – Tel.: (011) 4654 6648- 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

#### ***Si olvidó tomar Ciclocur***

Si ha olvidado tomar un comprimido y han transcurrido menos de 24 horas, tome el comprimido tan pronto como sea posible y tome el siguiente comprimido a su hora habitual. Si han transcurrido más de 24 horas, deje el comprimido olvidado en el blíster. Continúe tomando los comprimidos restantes a su horario habitual cada día.

#### ***Si deja de tomar Ciclocur***

Si suspende la toma del comprimido por varios días, puede ocurrir sangrado irregular.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

Como todos los medicamentos, Ciclocur puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todos los experimentan.

Si considera que cualquiera de los efectos secundarios que padezca es serio o si observa cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

##### **- Eventos adversos graves**

Los eventos adversos graves asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal, así como sus síntomas relacionados, se describen en “Advertencias y precauciones”.

*Por favor, lea cuidadosamente las subsecciones y consulte a su médico inmediatamente cuando sea necesario.*

Los siguientes síntomas, que pueden o no haber sido causados por la terapia de reemplazo hormonal, y que en algunos casos fueron probablemente síntomas del climaterio, se han reportado en usuarias de diferentes preparados orales de terapia de reemplazo hormonal:

**Frecuente:** puede afectar a 1 de cada 10 personas

- pérdida o aumento de peso
- dolor de cabeza
- dolor de estómago, náuseas
- sarpullido, comezón
- sangrado vaginal, incluyendo Manchado (las irregularidades del sangrado usualmente disminuyen durante el tratamiento continuo)

**Poco frecuente:** puede afectar a 1 de cada 100 personas

- alergias (reacción de hipersensibilidad)
- estado de ánimo deprimido
- mareos
- perturbaciones visuales
- palpitaciones (pulso irregular o acelerado del corazón)
- dispepsia (indigestión)
- eritema nudoso (nódulos dolorosos y enrojecidos)
- urticaria (ronchas)
- dolor de mamas, sensibilidad en las mamas

- edema (inflamación debida a retención excesiva de fluido)

**Raro:** puede afectar a 1 de cada 1,000 personas

- ansiedad, disminución o aumento de la libido (un interés disminuido o incrementado en el sexo)
- migraña
- intolerancia a los lentes de contacto
- inflamación, vómito
- hirsutismo (crecimiento excesivo del vello), acné
- calambres musculares
- dismenorrea (periodos dolorosos), secreción vaginal, síndrome pseudopremenstrual, inflamación de las mamas
- fatiga

En mujeres con episodios de inflamación en partes del cuerpo como manos, pies, cara, vías respiratorias, causados por un defecto en el gen que controla la proteína sanguínea llamada inhibidor C1 (angioedema hereditario) la hormona valerato de estradiol en Ciclocur puede inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario (consulte “Advertencias y precauciones”).

En algunos estudios, el cáncer de ovario se observó un poco más a menudo en mujeres que habían estado usando TRH (ya sea TRH con estrógeno solo o con combinación de estrógeno y progestina). El riesgo puede ser más relevante con el uso prolongado (durante varios años).

### ***Notificación de efectos secundarios***

Si padece algún efecto secundario, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

## **5. CONSERVACIÓN DE CICLOCUR**

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### ***Contenido de Ciclocur***

Cada gragea contiene:

#### **Parte 1:**

Valerato de Estradiol 2,000 mg

Lactosa 46,250 mg; Almidón de maíz 26,200 mg; Povidona 25000 3,000 mg; Povidona 700,000 0,296 mg; Talco 9,571 mg; Estearato de Magnesio 0,150 mg; Sacarosa 33,980 mg; Macrogol 6000 3,767 mg; Carbonato de Calcio 14,711 mg; Cera Montanglicol 0,075 mg.

**Parte 2:**

Valerato de Estradiol 2,000 mg

Levonorgestrel 0,250 mg

Lactosa 46,00 mg; Almidón de maíz 26,200 mg; Povidona 25000 3,000mg; Povidona 700,000 0,322 mg; Talco 9,488 mg; Estearato de Magnesio 0,150 mg, Sacarosa 33,433 mg; Macrogol 6000 3,707 mg; Carbonato de Calcio 14,538 mg; Glicerol 85% 0,204 mg, Dióxido de Titanio 0,408 mg; Pigmento o hierro amarillo E 172 0,102 mg; Pigmento óxido de hierro rojizo 0,123 mg; Cera montanglicol 0,075mg.

**PRESENTACIÓN**

Envase con 21 grageas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010 San Pablo SP – Brasil.

Importado y distribuido por Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652

(B1605EHD) Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.955



CASARO Veronica Alicia  
CUIL 27226564611



FABRIZIO Silvia Marta  
CUIL 23185977854



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-97114788- BAYER - inf. pacientes - Certificado N42.955

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.18 17:17:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.18 17:17:21 -03:00