

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYCLO-PROGYNOVA® draje

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Beyaz draje

Estradiol valerat 2 mg

Açık kahverengi draje

Estradiol valerat 2 mg

Norgestrel0.5 mg

Yardımcı maddeler:

Beyaz draje

Laktoz 46.250 mg

Sukroz 33.980 mg

Açık kahverengi draje

Laktoz 45.750 mg

Sukroz 33.433 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Draje.

Beyaz kaplı draje (11 adet). Açık kahverengi draje (10 adet).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Uterusu olan kadınlarda doğal menopoz veya hipogonadizm, kastrasyon veya primer ovaryan yetmezliğe bağlı östrojen eksiklik belirti ve semptomları için hormon replasman tedavisi (HRT);
- Osteoporozun önlenmesi konusunda onaylanmış diğer tıbbi ürünlere toleransı olmayan veya kontrendike olan, kırık oluşma riski yüksek olan kadınlarda, postmenopozal osteoporozun önlenmesi;
- Düzensiz menstrüel siklusların kontrolü;
- Primer veya sekonder amenorenin tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

İlk 11 gün boyunca her gün bir adet beyaz draje, bunu izleyen 10 gün boyunca her gün bir adet açık kahverengi draje alınır. 21 günlük tedaviyi 7 günlük tablet alınmayan bir dönem izleyecektir.

HRT kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların “4.3 Kontrendikasyonlar” ve “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümleri dikkate alınarak anamnezi tam olarak alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalı ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve içeriği genel deneyime bağlıdır her kadın için farklılıklar gösterebilir ancak genel olarak rutin servikal sitoloji dahil olmak üzere pelvik organları, batını, memeleri ve kan basıncını içermelidir.

Eğer hastada halen menstrüel kanama mevcutsa tedavi siklusun beşinci günü başlamalıdır (Menstrüel kanamanın birinci günü = siklusun birinci günü).

Amenoresi veya seyrek kanamaları olan kadınlarda veya postmenopozal olanlar, gebeliğin ekarte edilmesi şartıyla herhangi bir zaman başlayabilirler (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Her kutu 21 günlük tedavi sağlar. Yeni bir kutu CYCLO-PROGYNOVA’ya 7 günlük drajesiz dönemi takiben, bir önceki hafta başlanan gün başlanmalıdır. Hastanın drajeyi günün hangi saatinde aldığı önemli değildir, ancak bir kez belirli bir zaman seçildikten sonra her gün aynı saatte alınmalıdır.

Herhangi bir draje her gün alınan zamanda alınamazsa izleyen 12-24 saat içinde alınabilir. Tedavi daha uzun süre kesintiye uğrarsa düzensiz kanama görülebilir. Kanama sıklıkla 7 günlük tabletsiz dönem sırasında, son tablet alındıktan birkaç gün sonra başlar.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Drajelere yeterli miktarda su ile tamamen yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği: CYCLO-PROGYNOVA karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel olarak denenmemiştir. Ciddi karaciğer hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği: CYCLO-PROGYNOVA böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak denenmemiştir. Bu hasta grubunda mevcut veriler doz ayarlaması gereği göstermemektedir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda ve adolesanlarda kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması ihtiyacını gösteren herhangi bir veri yoktur. 65 yaş ve üzerindeki kadınlar için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki koşullardan herhangi birinin varlığında HRT’ye başlanmamalıdır. HRT kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda tedavi derhal kesilmelidir:

- Bilinen ya da şüphelenilen östrojene bağlı malign tümörler (endometrium kanseri),
- Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi,
- Gebelik ve laktasyon,
- Tanı konmamış vajinal kanama,
- Bilinen meme kanseri ya da şüphesi,

- Seks hormonlarından etkileniyorsa pre-malign durumlar veya maligniteler ya da şüphesi,
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign veya malign),
- Şiddetli karaciğer hastalığı,
- Akut arteriyel tromboembolizm (Ör. miyokard enfarktüsü, inme),
- Aktif derin ven trombozu, tromboembolik bozukluklar veya bunlara ilişkin belgelendirilmiş öykü,
- Yüksek venöz ya da arteriyel tromboz riski,
- Şiddetli hipertrigliseridemi,
- CYCLO-PROGYNOVA'nın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYCLO-PROGYNOVA kontraseptif olarak kullanılamaz.

Uygunsu hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri (ritim ve sıcaklık yöntemleri hariç), uygulanmalıdır. Gebelik oluşma durumu ekarte edilene kadar (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve emzirme bakınız) tablet alımı kesilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce, hasta için tedavinin bireysel yarar/risk oranı belirlenirken aşağıda ifade edilen tüm koşullar/risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

HRT kullanımı sırasında, bir kontrendikasyon saptanırsa ve aşağıdaki koşullar söz konusu olduğunda tedavi acilen bırakılmalıdır:

- Migrenöz veya sık ve alışılmadık şiddetli baş ağrıları ilk kez ortaya çıkarsa veya bir serebrovasküler oklüzyonun olası bulguları olabilecek semptomlar mevcutsa ,
- İlk olarak gebelikte ya da daha önceki seks steroidleri kullanımlarında ortaya çıkan kolestatik sarılığın veya kolestatik pruritisin tekrarı,
- Trombotik bir olaya ilişkin olaylar ya da şüphesi,
- Gebelik,
- Kan basıncında anlamlı artış,
- Sarılık veya karaciğer fonksiyonunda bozulma.

Tedavinin kesilmesini gerektiren diğer sebepler aşağıda verilmiştir:

- Karaciğer iltihaplanması (hepatit) veya başka karaciğer şikayetlerinin ortaya çıkması,
- Tüm vücutta kaşıntı.

Epilepsi ataklarının artması durumu ortaya çıkarsa hasta dikkatlice izlenmelidir

Aşağıda belirtilen koşullar/risk faktörleri mevcutsa ya da kötüleşirse, HRT başlanmadan ya da devam edilmeden önce bireysel bir risk/yarar analizi yapılmalıdır.

Birden fazla risk faktörü taşıyan ya da daha fazla ciddiyette risk faktörü sergileyen kadınlarda artmış sinerjistik tromboz riski potansiyeli düşünülmelidir. Bu artmış risk, risk faktörlerinin kümülatif toplamından daha fazladır. Negatif yarar risk değerlendirmesi durumunda HRT reçete edilmemelidir.

Venöz tromboemboli

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Hem randomize-kontrollü hem de epidemiyolojik çalışmalar, HRT'nin venöz tromboembolizm (VTE; derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişmesine ilişkin relatif bir risk artışı oluşturabileceğini işaret etmektedir. Venöz tromboemboli riski taşıyan kadınlarda HRT tedavisi uygulaması önerilirken yarar/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

VTE için genellikle tanımlanan risk faktörleri, kişisel öykü, aile öyküsü (yakın akrabada nispeten erken yaşlarda ortaya çıkan VTE, genetik bir dispoziyona işaret edebilmektedir) ve aşırı şişmanlıktır. VTE riski yaşla birlikte de artmaktadır. VTE'de variköz venlerin olası rolü ile ilgili bir görüş bulunmamaktadır.

VTE riski uzun süreli immobilizasyon, majör elektif veya travma sonrası cerrahi girişim ya da majör travma ile geçici olarak artabilir. Olayın durumuna ve immobilizasyonun süresine bağlı olarak HRT uygulamasına geçici olarak ara verilebilir.

Trombotik bir olaya ilişkin bulgular (öksürük ile ağızdan kan gelmesi, kollarda veya bacaklarda meydana gelen olağan dışı ağrı, ani nefes kesilmesi, baygınlık) ya da şüphesi söz konusu olduğunda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Arteriyel tromboemboli

Sürekli kombine konjuge kısrak östrojenleri (KKE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) ile yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda tedavinin ilk yılında koroner kalp hastalığına ilişkin olası bir risk artışı söz konusu olmuş ve kardiyovasküler bir yarar gösterilmemiştir. Tek başına KKE'nin kullanıldığı kapsamlı bir çalışmada 50-59 yaşları arasındaki kadınlarda koroner kalp hastalığı (KKH) oranlarında potansiyel bir azalma görülmüş, toplam çalışma popülasyonunda genel bir yarar izlenmemiştir. İkincil bir sonuç olarak, tek başına KKE veya MPA ile kombine KKE'nin söz konusu olduğu iki kapsamlı klinik çalışmada inme riskinin %30-%40 arttığı saptanmıştır. Bu bulguların diğer HRT ürünler ya da oral olmayan uygulama yolları için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Safra kesesi hastalıkları

Östrojenlerin safranin litojenitesini artırdığı bilinir. Bazı kadınların östrojen tedavisi sırasında safra kesesi hastalığına yatkınlıkları artmaktadır.

Demans

KKE içeren preparatların kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilmiş, 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda hormonal tedavinin olası demans riskini artırabileceğine dair bulgular sınırlıdır. Diğer çalışmalarda gözlemlendiği üzere, tedaviye erken menopoz döneminde başlanırsa söz konusu risk azalabilir. Bu bulguların diğer HRT ürünleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Tümörler

Meme kanseri

Klinik ve gözlemsel çalışmalarda uzun süre HRT kullanmış kadınlarda meme kanseri tanısı konma riskinde artma bildirilmiştir.

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlığı Girişim Çalışması (WHI) ve Milyon Kadın Çalışması (MWS) gibi epidemiyolojik çalışmalar HRT için uzun yıllar östrojen, östrojen-progesteron kombinasyonu ya da tibolon kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir. (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tüm HRT'ler için birkaç yıl kullanımla artmış risk belirgin hale gelir ve kullanmaya devam etmekle artar. Ancak tedavi kesildikten sonra birkaç yıl içinde (en fazla beş) başlangıç seviyesine geri döner.

MWS Çalışması'nda KKE ya da estradiol (E2) ile rölatif meme kanseri riski, progesteronun tipinden bağımsız olarak ardışık ya da devamlı progesteron eklendiğinde daha fazladır. Farklı uygulama yolları arasında risk farkı olduğuna dair kanıt yoktur.

WHI Çalışması'nda kullanılan devamlı KKE ve MPA ürünü, plaseboyla karşılaştırıldığında, hafifçe daha büyük boyutta ve daha sıklıkla lokal lenf nodu metastazı olan meme kanseri ile ilişkilidir.

HRT, özellikle östrojen – progesteron kombine tedavisi, meme kanserinin radyolojik saptanmasını olumsuz etkileyebilecek mamografik görüntülerdeki yoğunluğu artırır.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen- progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Endometrial hiperplazi

Östrojenler uzun süre tek başına kullanıldıklarında endometrial hiperplazi ve karsinom riski artar (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Histerektomi yapılmamış kadınlarda siklusun 10 günü boyunca bir progesteron eklenmesi bu riski azaltır fakat ortadan kaldırmaz.

Tedavinin ilk ayları boyunca yoğun kanamalar ve lekelenme ortaya çıkabilir. Yoğun kanamalar ve lekelenme tedaviye başlandıktan bir süre sonra başlar ya da tedavi kesildikten sonra sürerse, endometrial malignitelerin dışlanması için endometrial biyopsi dahil olmak üzere nedenin araştırılması gerekmektedir.

Karaciğer tümörü

HRT ürünlerinin içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar.

Diğer durumlar

HRT kullanımı ve klinik hipertansiyon gelişimi arasında genel bir ilişki gösterilmemiştir. HRT alan kadınlarda kan basıncında küçük artışlar bildirilmiştir. Klinikle ilişkili artışlar nadirdir. Ancak HRT kullanımı sırasında klinik olarak anlamlı uzamış hipertansiyon görülen olgularda HRT'nin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

Dubin-Johnson sendromu veya Rotor sendromu gibi hiperbilirübinemiler dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonlarının şiddetli olmayan bozukluklarında, yakın takip ve karaciğer fonksiyonlarının periyodik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinin kötüleşmesi durumunda HRT kullanımı durdurulmalıdır.

Trigliserid düzeyleri orta derecede yüksek kadınlarda yakın takip gerekir. Bu kadınlarda HRT, trigliserid düzeylerinin akut pankreatit riskine neden olabilecek yükselmeler göstermesine yol açabilir.

HRT'nin periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkisi olabilirse de, HRT kullanan diyabetiklerde genellikle tedavi tablosunda bir değişikliğe gerek yoktur. Ancak diyabetik kadınlar HRT kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

HRT kullanımı sırasında bazı hastalarda östrojenik stimülasyonun anormal uterus kanaması gibi istenmeyen belirtileri gelişebilir. Tedavi sırasında sık tekrarlayan ya da inatçı anormal uterus kanamaları endometrial değerlendirme için bir endikasyondur.

Genç kadınlardaki düzensiz kanamaların tedavisi başarısız olursa, uygun tanısal yöntemlerle organik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Östrojen etkisi altında uterus miyomları büyüyebilir. Bu gözlemlenirse tedavi kesilmelidir.

Tedavi sırasında endometriozisin reaktif olması durumunda tedavinin kesilmesi önerilir.

Hastada prolaktinoma söz konusu ise yakın medikal takip (prolaktin seviyelerinin periyodik ölçümü dahil) gereklidir.

Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda kloazma bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar HRT kullanımı sırasında güneş ışığından veya ultraviyole ışınlarından sakınmalıdır.

Aşağıda belirtilen durumların HRT kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmiştir. HRT kullanımı ile ilişkisi hakkında herhangi bir kanıt olmasa da, bu yakınmaları olan ve HRT alan kadınlar dikkatle izlenmelidir:

Epilepsi

Benign meme hastalığı

Astım

Migren

Porfiri

Otoskleroz
Sistemik lupus eritematozus
Korea minor

Herediter anjiyoödemli olan kadınlarda, ekzojen östrojen anjiyoödem semptomlarını uyarabilir ya da şiddetlendirebilir.

Medikal muayene / konsültasyon

HRT kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların “4.3 Kontrendikasyonlar” ve “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümleri dikkate alınarak tam bir tıbbi anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalı ve bunlar periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve içeriği uygulama rehberlerine göre adapte edilmeli ancak genel olarak kan basıncı, memeler, batin ve pelvik organları ve aynı zamanda servikal sitolojiyi de içermelidir.

Östrojenler tiroid bağlayıcı globulini (TBG) seviyesini artırır; buna bağlı olarak da protein bağlayıcı iyot ile ölçülen dolaşımdaki toplam tiroid hormonu, T4 seviyeleri (kolon ya da radyo-immüoassay ile) ya da T3 seviyeleri (radyo-immüoassay ile) artar. Yüksek TBG seviyesine bağlı olarak T3 reçine alımı düşer. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları etkilenmez. Kortikotroid bağlayıcı globulin (CBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinler serumda yükselebilir ve bu durum dolaşımdaki kortikosteroid ve seks steroidlerinin artışına neden olur. Diğer plazma proteinleri (anjiyotensinojen / renin substratı, alfa-I-antitripsin, serüloplazmin) artabilir.

Laktoz:

Beyaz renkli drajelerin her biri 46.250 mg, açık kahverengi drajelerin her biri ise 45.750 mg laktoz içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleranslı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sukroz:

Beyaz renkli drajelerin her biri 33.980 mg, açık kahverengi drajelerin her biri ise 33.433 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karaciğer enzimleri ile etkileşen ilaçlarla (Birçok antikonvülzan ve antibiyotik) uzun süreli tedavi seks hormonlarının klerensini artırabilir ve klinik etkinliğini azaltabilir. Bu tür karaciğer enzimi ile etkileşme özelliği hidantoinler, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisinde gösterilmiştir ve okskarbazepin, topiramet, felbamat ve griseofulvin için de kuşkular vardır. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle 2-3 haftadan önce görülmez ancak tedavi kesildikten sonra en az 4 hafta sürebilir.

Nadir olguda, eş zamanlı olarak belli antibiyotiklerin (örn. penisilinler ve tetrasiklin) kullanılması durumunda estradiol düzeylerinde düşme gözlenmiştir.

Konjugasyona uğrayan maddeler (örn. parasetamol) emilim sırasında konjugasyon sisteminin kompetitif inhibisyonu ile estradiolun biyoyararlılığının artmasına yol açabilirler.

Belli olgularda glukoz toleransı üzerindeki etkinin sonucu olarak oral antidiyabetiklere ve insüline gereksinim değişebilir.

Östrojenlerin ve progesteronların metabolizması, özellikle sitokrom P450 gibi ilaç metabolize eden enzimleri indüklediği bilinen antikonvülzanlar (ör., karbamazepin) ve antiinfektifler (ör. Rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) gibi ilaçların eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

Ritonavir ve nelfinavir, güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen steroid hormonlarla eş zamanlı kullanıldıklarında indükleyici özellikler sergilerler. St John bitkisi (Hypericum Perforatum) içeren bitkisel preparatlar östrojenlerin ve progesteronların metabolizmasını indükleyebilirler.

Klinik olarak östrojenlerin ve progesteronların metabolizmasındaki artış, etkinliğin azalmasına ve kanama profilinde değişikliğe neden olabilir.

Alkolle etkileşim

HRT kullanımı sırasında akut alkol alınması dolaşımdaki estradiol düzeylerinde yükselmelere yol açabilir.

Laboratuvar Testleri

Seks steroidlerinin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, kortikosteroid bağlayıcı protein ve lipid / lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren bir grup laboratuvar testinin sonuçlarını etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda kullanılmaz.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Tedavi süresince hormonal olmayan etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (Ayrıca bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gebelik dönemi:

CYCLO-PROGYNOVA gebelik döneminde kontrendikedir.

HRT'nin gebelik sırasında kullanımı endike değildir. CYCLO-PROGYNOVA ile tedavi sırasında gebelik meydana gelirse, tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

HRT'nin laktasyon sırasında kullanımı endike değildir. Düşük miktarlarda seks hormonu insan sütüne geçebilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilitite:

Levonorgestrel ile yapılan üreme toksikolojisi çalışmaları terapötik dozlardaki levonorgestrele ilişkin olarak ne kısmen androjen etkisi ile ilintili dişi fetüste virilizm riskine ne de teratojenik potansiyele işaret etmiştir. Bununla birlikte gebelik CYCLO-PROGYNOVA kullanımına ilişkin bir kontrendikasyondur.

Estradiol valerat uygulamasında ulaşılan plazma estradiol konsantrasyonları fizyolojik aralıktadır

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

HRT kullanımı ile ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümünde belirtilmiştir.

HRT kullanıcılarında (pazarlama-sonrası veriler) bildirilmiş ancak CYCLO-PROGYNOVA ile ilişkisi ne kanıtlanmış, ne de reddedilmiş diğer istenmeyen etkiler aşağıdadır:

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kiloda artış veya kiloda azalma

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresif duygu durumu

Seyrek: Anksiyete, libidoda azalma veya artış

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: Migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Seyrek: Kontakt lense toleranssızlık

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Dispepsi

Seyrek: Şişkinlik, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Eritema nodozum, ürtiker

Seyrek: Hirsutizm, akne

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Adale krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Lekelenme dahil uterin/vajinal kanama (kanama düzensizlikleri genellikle tedavinin sürmesi ile ortadan kalkar)

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, memede hassasiyet

Seyrek: Dismenore, vajinal salgıda değişiklikler, premenstrual-benzeri sendrom, memede büyüme

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Yorgunluk

Belirli reaksiyonları ve benzerlerini, ilişkili durumları tanımlamak için en uygun MedDRA terimi (versiyon 8.0) kullanılmıştır. Eşanlamlıları ya da ilişkili durumlar listelenmemiştir, ancak dikkate alınmalıdır.

Hereditör anjiyoödem olan kadınlarda, ekzojen östrojen anjiyoödem semptomlarını uyabilir ya da şiddetlendirebilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Östrojen / progesteron tedavisi ile ilişkisi olan diğer reaksiyonlar da bildirilmiştir:

- Benign ve malign östrojen bağımlı neoplazmlar, ör. meme* ve endometriyum** kanseri
- Venöz tromboemboli, ör. Derin bacak ya da pelvik venöz tromboz ve pulmoner embolizm, hormon replasman tedavisi kullananlarda kullanmayanlara göre daha sıktır. Detaylı açıklama için bakınız 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
- Miyokard enfarktüsü ve inme
- Mesane hastalığı
- Cilt ve cilt altı doku hastalıkları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- Olası demans (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Meme kanseri

*Çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmalardan ve randomize plasebo kontrollü WHI çalışmasından elde edilen kanıtlara göre, meme kanserinin toplam riski, mevcut ya da önceden HRT kullananlarda HRT'nin kullanım süresi uzadıkça artmaktadır.

Sadece östrojen içeren HRT'ler için, 51 epidemiyolojik çalışmanın (> % 80 kullanım sadece östrojen içeren HRT) orijinal verilerinin yeniden analizi ve epidemiyolojik Milyon Kadın Çalışması'nın (MWS) rölatif risk tahmini, sırasıyla 1.35 (95%CI 1.21-1.49) ve 1.30 (95%CI 1.21-1.40) olarak benzerdir.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar östrojen – progesteron kombine HRT'ler için sadece östrojen kullananlara göre daha yüksek risk bildirmiştir.

MWS, daha önce hiç kullanmamışlar arasında farklı tiplerde östrojen – progesteron kombine HRT'lerin (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) sadece estrogen kullanımına (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) ya da tibolon kullanımına (RR=1.45; 95%CI 1.25-1.68) göre daha yüksek meme kanseri riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

WHI çalışması tüm kullanıcılarda plaseboyla karşılaştırıldığında 5.6 yıllık östrojen - progesteron kullanımının ardından 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) risk tahmini bildirmiştir.

MWS ve WHI çalışmalarından hesaplanan mutlak risk aşağıda sunulmuştur: MWS çalışmasına göre ortalama bilinen meme kanseri insidansı aşağıdaki gibidir:

- 50 – 64 yaş arasındaki HRT kullanmayan her kadın için 1000 kişiden 32'sinde meme kanseri tanısı beklenmektedir.
- Şu anda ya da önceden HRT kullanan her 1000 kişi için ilgili dönem boyunca ilave vaka sayısı;
 - Sadece östrojen içeren replasman tedavisi kullananlar için 5 yıllık kullanımda 0 ile 3 arasında (en iyi tahmin= 1.5), 10 yıllık kullanımda 3 ile 7 arasında (en iyi tahmin=5).
 - Östrojen-progesteron kombine HRT kullananlar için 5 yıllık kullanımda 5 ile 7 arasında (en iyi tahmin=6), 10 yıllık kullanımda 18 ile 20 arasında (en iyi tahmin=19).

WHI çalışması, 50-79 yaş arasındaki kadınların 5.6 yıl takibinden sonra östrojen - progesteron kombine (CEE + MPA) HRT'ye bağlı her 10.000 kadın yılında ilave 8 invazif meme kanseri vakası olacağını tahmin etmiştir.

Çalışma verilerinden hesaplamalara göre tahmin edilenler:

- Plasebo grubundaki 1000 kadın için 5 yılda yaklaşık 16 invazif meme kanseri tanısı konacaktır.

- Östrojen + progesteron ile HRT (CEE + MPA) kombinasyonu kullanan 1000 kadın için 5 yıllık kullanımda ilave vaka sayısı 0 ile 9 arasında olacaktır (en iyi tahmin = 4). HRT kullanan kadınlardaki ilave meme kanseri vakalarının sayısı kullanıma başlama yaşından (45-65 yaş arasında) bağımsız olarak büyük ölçüde benzerdir.

Over kanseri

Tek başına östrojen veya kombine östrojen- progestojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95 % CI 1.31-1.56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

Endometriyum kanseri

** Sağlıklı uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri riski karşılanmamış östrojen (progesteron içermeyeni sadece östrojen içeren tedaviler) kullanım süresinin uzamasıyla artar. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, HRT kullanmayan kadınlar için riskin en iyi tahmini olarak 50-65 yaş arasındaki her 1000 kadından yaklaşık 5'ine endometriyum kanseri tanısı konması beklenmektedir. Tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, dışarıdan alınan östrojen kullananlar arasında bildirilen artmış endometriyum kanseri riski kullanmayanlarla karşılaştırıldığında 2-12 kat arasında değişir. Sadece östrojen içeren tedaviye progesteron eklenmesi artmış riski büyük oranda düşürür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut toksisite çalışmaları, günlük terapötik dozun yanlışlıkla bir kaç kez alınması halinde dahi akut toksisite riskinin beklenmediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progesteronlar ve östrojenler

ATC kodu: G03FB01

CYCLO-PROGYNOVA'nın östrojen içeriğinde bulunan olan estradiol valerat, doğal insan 17 β -estradiolun ön ilaç şeklidir. İçeriğindeki diğer bileşen norgestrel ise sentetik bir

progesterondur. Kullanımı süresince 11 günlük monofazik östrojen, 10 günlük östrojen progestojen kombinasyonu alımına ve 7 günlük tedavisiz döneme uyulduğu takdirde CYCLO-PROGYNOVA içeriği ve siklik yapısıyla uterusu olan kadınlarda menstrüel kanamayı sağlar.

CYCLO-PROGYNOVA kullanımı sırasında ovulasyon baskılanmaz ve endojen hormon üretimi nadiren etkilenir. Ürün daha genç kadınlarda siklus başlatmak ya da düzenlemek için kullanılabilmesi gibi perimenopozal kadınlarda düzensiz uterus kanamalarını tedavi etmek amacıyla uygulanabilir.

Klimakterik dönemde ovaryum kökenli estradiolün azalması ve sonuçta kesilmesi termoregülasyonun instabilitesine yol açar ve bu da uyku düzensizliği ve aşırı terleme ile birlikte görülen sıcak basmalarına ve vaginal kuruluk, dispareni ve üriner inkontinans bulguları ile ürogenital atrofiye neden olur. Anjinal yakınmalar, çarpıntı, irritabilite, sinirlilik, enerji ve konsantrasyon yetersizliği, unutkanlık, libido kaybı ve eklem - kas ağrıları gibi semptomlar daha az spesifik olmakla beraber sıklıkla klimakterik sendromun içinde tanımlanmaktadır. HRT menopozal kadınlardaki bu semptomların çoğuna etki gösterir.

CYCLO-PROGYNOVA'da olduğu gibi yeterli östrojen dozu ile HRT uygulanması kemik rezorpsiyonunu azaltır ve postmenopozal kemik kaybını yavaşlatır veya durdurur. Uzun dönem HRT tedavisinin, postmenopozal kadınlarda periferik kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. HRT kesildiğinde kemik kitlesi postmenopozal dönemdeki ile karşılaştırılabilir bir hızla azalır. HRT'nin kemik kitlesini premenopozal devredeki düzeylere getirdiği yolunda bir kanıt yoktur. HRT'nin aynı zamanda deri kolajen içeriği ve deri kalınlığı üzerinde olumlu etkileri vardır ve derinin kırılma sürecini yavaşlatabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Estradiol valerat

Emilim:

Estradiol valerat hızla ve tam olarak absorbe edilir. Absorbsiyon ve ilk karaciğer geçişi sırasında, steroid ester, estradiol ve valerik aside ayrılır. Bu sırada, estradiol estron, estriol ve estron sulfat gibi diğer metabolik ürünlere ayrılır. Estradiol valeratın oral uygulaması sonrasında estradiolün biyoyararlanımı % 3'tür. Gıda ile birlikte alımı estradiolün biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Plazmada maksimum estradiol konsantrasyonları olan yaklaşık 30 pg / ml'ye genellikle tablet alımını izleyen 4-9 saat içinde ulaşılır. CYCLO-PROGYNOVA tedavisinin kesilmesini takip eden 24 saat içerisinde estradiol serum düzeyleri yaklaşık 15 pg / ml düzeyine geriler. Estradiol albumin ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Ancak, SHBG'ye bağlanma levonorgestrelinkinden daha düşüktür. Serumdaki estradiolün bağlanmamış fraksiyonu yaklaşık % 1-1,5'tur ve SHBG'ye bağlı fraksiyon % 30-40 aralığındadır.

Estradiolün tek intravenöz uygulamadan sonra dağılım hacmi yaklaşık 1 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Eksojen olarak uygulanan estradiol valeratın esteri ayrışmasından sonra, ilacın metabolizması endojen estradiolün biyotransformasyon yollarını izler. Estradiol büyük oranda karaciğerde olmak üzere bunun yanında bağırsak, böbrek, iskelet kasları ve hedef organlarda metabolize olur. Bu süreçler, tamamı belirgin bir şekilde daha az östrojenik ve hatta estrogenik olmayan estron, estriol, katekolestrojenler ve bu bileşiklerin sülfat ve glukuronat konjugatlarının oluşumunu içerir.

Eliminasyon:

Estradiolün tek doz i.v. uygulanmasını takiben toplam serum klirensi, 10-30 ml/dk/kg'dır. Estradiol metabolitlerinin bir kısmı, safra ile atılır ve enterohepatik dolaşıma girer. Metabolitlerin büyük bir kısmı sülfat ve glukuronatları şeklinde idrarla atılır.

Kararlı durum koşulları:

Estradiolün, çoklu doz uygulamasından sonra, tek doz uygulamaya oranla yaklaşık 2 kat yüksek serum seviyeleri görülmüştür. Ortalama estradiol konsantrasyonu 30 (minimum seviye) – 60 (maksimum seviye) pg/ml arasında değişir. Daha az östrojenik metabolit olan estron, serumda yaklaşık 8 kat yüksek seviyelere, estron sülfat yaklaşık 150 kat yüksek seviyelere ulaşır. Tedaviye son verildikten sonra, 2-3 gün içinde, estradiol ve estron tedavi öncesi seviyelerine döner. Estradiol valeratın yalnız ve norgestrel ile kombine kullanılışları arasında östrojen seviyelerinde ciddi bir farklılık beklenmez.

Norgestrel

Emilim:

Oral alımı takiben norgestrel hızla ve tam olarak absorbe edilir. Rasemat norgestrelin aktif bileşeni olan levonorgestrel, norgestrel dozunun yaklaşık yarısını meydana getirir ve rasemattan tam olarak biyoyararlanır hale geçer.

Dağılım:

CYCLO-PROGYNOVA'nın tek doz uygulamasından sonra, 1-1,5 saat içinde plazmada maksimum levonorgestrel konsantrasyonu ortalama 7-8 ng / ml olur. Ardından levonorgestrelin serum düzeyleri bifazik olarak 27 saatlik ortalama terminal yarı ömrü ile düşer ve 24 saatlik dozda yaklaşık 1 ng/ml 'lik minimum konsantrasyona ulaşır.

Levonorgestrel albumin ve SHBG'e bağlanır. Serumdaki total levonorgestrel konsantrasyonunun sadece yaklaşık % 1-1,5'i proteinlere bağlanmaz. Serbest, albumin ve SHBG bağlı levonorgestrelin ilişkili fraksiyonları serumdaki SHBG'nin konsantrasyonuna önemli ölçüde bağlıdır. Bağlı proteinlerin indüksiyonundan sonra, bağlı olmayan kısım ve albumine bağlı kısım azalırken, SHBG'ye bağlı fraksiyon artar.

CYCLO-PROGYNOVA tedavi siklusunun östrojen monofazının sonunda, SHBG konsantrasyonu serumdaki en yüksek değere çıkar ve kombinasyon fazının sonunda en düşük seviyeye iner. Buna göre, levonorgestrel serbest kısmı başlangıçta yaklaşık % 1 ve kombinasyon fazının sonunda yaklaşık % 1,5 'dir. SHBG'ye bağlı levonorgestrel'in karşılık gelen kısımları sırasıyla % 70 ve 65'dir.

Biyotransformasyon:

Levonorgestrel büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Plazmadaki başlıca metabolitleri konjuge olmayan ve konjuge formlardaki 3a, 5b tetrahidrolevonorgestrelidir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmaların göre CYP3A4'ün levonorgestrel metabolizmasında rol alan temel enzim olduğu, CYP2E1, CYP2C19 ve CYP2C9'un ise daha az ölçüde buna katılabileceği görülmektedir.

Eliminasyon:

Levonorgestrelin serumdan total klerensi 1 ml/dk/kg'dır. Yaklaşık olarak 1 günlük yarılanma ömrüyle, yaklaşık benzer oranlarda metabolitler idrar ve safra ile atılır.

Kararlı durum koşulları:

Levonorgestrelin serumdaki eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 24 saat olmasına dayanılarak, serumda etkin madde birikimi beklenmektedir. Buna göre, tekrarlayan alımlardan sonra yaklaşık 1 ng/ml'lik serum düzeyleri gözlemlenmiştir. Buna rağmen, tedavi esnasındaki protein bağlanma kapasitesindeki eşzamanlı değişiklikten dolayı (SHBG konsantrasyonundaki düşüş), levonorgestrelin serum düzeyleri zaman eğrisinin altındaki alan başlangıç ve 10 günlük östrojen /progesteron kombinasyonu ile 10 günlük tedavinin sonunda fazla farketmez. CYCLO-PROGYNOVA'nın tekrarlayan alımından sonra birikim görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

Tekrarlayan dozlarda yapılan toksisite ve tümörjenite çalışmalarında her iki etkin madde için de insanlarda kullanımda dikkate değer artan bir risk beklenmemektedir. Ancak yine de, seksüel steroidlerin bazı hormona bağımlı dokuların ve tümörlerin büyümesini ilerletebileceği akılda tutulmalıdır.

Embriyotoksisite / teratojenisite

Levonorgestrel ile yapılan reproduktif toksisite çalışmaları levonorgestrelin terapötik dozu kullanıldığında androjenik etkisi ile ilgili olarak dişi fetuslarda teratojenik potansiyel veya erkeklik özelliklerine yatkınlık riski göstermemiştir. Bununla beraber gebelik CYCLO-PROGYNOVA'nın kullanılması için bir kontrendikasyondur.

Estradiol valerat uygulanması ile fizyolojik olmayan estradiol plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığından, fetüs açısından bu bileşenin hazırlanmasından kaynaklı risk olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Mutajenisite

17- β estradiol veya levonorgestrel (norgestrelin farmakolojik olarak aktif enantiyomeri) ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mutajenik potansiyelle ilişkili bir belirti göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

(11 beyaz renkli draje)

Laktoz
Mısır nişastası
Polividon 25 000
Talk
Magnezyum stearat
Şeker
Polividon 700 000
Polietilenglikol 6000
Kalsiyum karbonat
Talk
Vaks E

(10 açık kahverengi draje)

Laktoz
Mısır nişastası
Polividon 25 000
Talk
Magnezyum stearat
Şeker
Polividon 700 000
Polietilenglikol 6000
Kalsiyum karbonat
Talk
Gliserin
Titanyum dioksit
Demir oksit pigmenti, sarı
Demir oksit pigmenti, kırmızı
Vaks E

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum folyo blister. 21 drajelik takvimli ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

149 / 60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.1989
Ruhsat yenileme tarihi: 18.09.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ