

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYCLO-PROGYNOVA® 2 mg+2 mg/0,5 mg kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Beyaz tablet

Estradiol valerat 2 mg

Açık kahverengi tablet

Estradiol valerat 2 mg

Norgestrel 0,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Beyaz tablet

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 46,22 mg

Sukroz 33,98 mg

Açık kahverengi tablet

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 45,72 mg

Sukroz 33,433 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Uterusu olan kadınlarda doğal menopoza veya hipogonadizm, kastrasyon veya primer ovaryan yetmezliğe bağlı östrojen eksiklik belirtisi 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 tablet, bunu izleyen 10 gün boyunca her gün bir adet açık kahverengi tablet alınır. 21 günlük tedaviyi 7 günlük tablet alınmayan bir dönem izleyecektir.

HRT başlatıldığında hormonal kontrasepsiyon sonlandırılmalı ve hastaya gerekirse hormonal olmayan kontraseptif önlemleri alması önerilmelidir.

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. Bölüm 4.6).

Her kutu 21 günlük tedavi sağlar. Yeni bir kutu CYCLO-PROGYNOVA’ya 7 günlük tabletsiz dönemi takiben, bir önceki hafta başlanan gün başlanmalıdır.

Hastanın tableti günün hangi saatinde aldığı önemli değildir, ancak bir kez belirli bir zaman seçildikten sonra her gün aynı saatte alınmalıdır.

Tabletin alınmasının unutulması halinde, en kısa süre içerisinde alınması gerekir. 24 saatten daha fazla bir süre geçmesi halinde ek bir tablet alınmamalıdır. Birkaç tabletin alınması unutulursa düzensiz kanama görülebilir.

Kanama sıklıkla 7 günlük tabletsiz dönem sırasında, son tablet alındıktan birkaç gün sonra başlar.

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Tabletler yeterli miktarda su ile bütün olarak yutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

**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**

- Bilinen meme kanseri ya da şüphesi; meme kanseri öyküsü
- Bilinen ya da şüphelenilen östrojene bağlı malign tümörler (ör. endometrium kanseri),
- Sebebi bilinmeyen vajinal kanama,
- Tedavi edilmiş endometrial hiperplazi,
- Önceden geçirilmiş ya da mevcut olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bilinen tromboembolik bozukluklar (ör. Protein C, protein S ya da antitrombin eksikliği, Bkz. Bölüm 4.4)

- Aktif ya da son zamanlarda geçirilmiş arteriyal tromboemolik bozukluklar (ör. Anjina pectoris, miyokard enfarktüsü)
- Karaciğer fonksiyonu testleri normale dönmediği sürece, akut karaciğer hastalığına da karaciğer hastalığı öyküsü,
- Porfiri
- CYCLO-PROGYNOVA'nın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik ve laktasyon

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Menopoz sonrası semptomların tedavisinde HRT, sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Tüm vakalarda risk ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi en az yıllık olarak gerçekleştirilmelidir ve ancak sağlanacak faydalar risklerden daha ağır bastığı sürece HRT sürdürülmelidir.

Prematüre menopoz tedavisinde HRT ile ilişkili risklerle ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte, genç kadınlarda düşük mutlak risk düzeyi nedeniyle fayda ve risk dengesi, yaşlı kadınlarınkine göre daha elverişli olabilir.

##### Tıbbi muayene/takip

Hormon replasman tedavisine (HRT) başlamadan veya aradan sonra tedaviyi yeniden devam ettirmeden önce kişisel ve aile tıbbi öyküsü tam olarak alınmalıdır. Bu tıbbi öykü, kontrendikasyonlar ve kullanım önlemleri temelinde bir klinik muayene (jinekolojik muayene ve mamogram dahil) yapılmalıdır. Tedavi süresi boyunca, her bir kadına özel uyarlanmış sıklıkta ve nitelikte periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Hastalara, memelerinde ne gibi değişiklikler olduğunu doktorlarına veya hemşirelerine bildirilmesi gerektiği tavsiye edilmelidir (aşağıdaki "Meme kanseri" bölümüne bakınız).

Mamogram gibi uygun tıbbi görüntüleme de dahil olmak üzere bireysel klinik gereksinimlere uyarlanmış testler, sağlıklı kadınlar için mevcut kılavuzlara göre yürütülmelidir.

##### Gözetim gerektiren durumlar

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa, daha önce meydana gelmiş ve/veya gebelik veya bir önceki hormon tedavisi sırasında ağırlaşmışsa hasta daha yakından izlenmelidir. CYCLO-PROGYNOVA tedavisi sırasında özellikle aşağıdaki durumların tekrarlayabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır:

- Leyomiyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozus
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojene duyarlı tümörler için risk faktörleri (örneğin, birinci derece akrabalarda meme kanseri)
- Hipertansiyon
- Karaciğer hastalıkları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler semptomları olan veya olmayan diyabet mellitus
- Kolelityaz
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematoz
- Endometrial hiperplazi geçmişi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoskleroz
- Huntington hastalığı (Sydenham koresi veya Kore hastalığı veya Sydenham Sendromu da denir).

Tedavinin acilen bırakılması için nedenler:

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

- Migrenöz baş ağrıları ilk kez ortaya çıkarsa,
- Gebelik,
- Kan basıncında anlamlı artış,
- Sarılık veya karaciğer fonksiyonunda bozulma.

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

Sağlam bir uterusu sahip olan kadınlarda östrojenler uzun bir süre tek başına kullanılırsa endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artmaktadır. Östrojen preparatları kullanıcılarında bildirilen endometrial karsinom risk artışı, tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında 2-12 kat daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavi durdurulduktan sonra risk en az 10 yıl boyunca yüksek kalmaktadır.

Histektomize olmayan kadınlarda, ay/28 günlük bir siklusa her ay ayda en az 10 gün boyunca östrojen ve progestojen preparatının döngüsel kombinasyonu veya bir östrojen-progestojen preparatı ile sürekli tedavi, kadınlara östrojen preparatlarıyla ilişkili risk artışına karşı korumaktadır.

Tedavinin ilk aylarında, ani kanama veya lekelenme epizotları meydana gelebilir. Uzun süreli kullanımdan sonra ilk kez ani kanama veya lekelenme epizotları oluşursa veya tedavinin kesilmesinden sonra devam ederse, ek testler yapılmalıdır. Bu testler, malign tümörünü ekarte etmek için endometrial biyopsiyi de içerebilir.

Meme kanseri

Mevcut tüm veriler, hastalar kombine bir östrojen-progestojen HRT kullandığında veya sadece bir östrojen HRT kullandıklarında da meme kanseri riskinde artış olduğunu göstermektedir. Bu risk kullanım süresine bağlıdır.

*Kombine östrojen-progestojen tedavisi*

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma (Kadın Sağlığı Girişim Çalışması (WHI)) ve ileriye dönük epidemiyolojik çalışmaların meta analizi östrojen-progesteron HRT kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Artan risk 3 (1-4) yıllık kullanımın ardından belirgin hale gelmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

*Sadece östrojen tedavisi*

Kadın Sağlığı Girişim Çalışmasında (WHI), sadece östrojen HRT kullanan histektomize olmuş kadınlarda meme kanseri riskinde artış bulunmamıştır. Gözlemsel çalışmaların çoğu, biraz daha yüksek meme kanseri tanısı riski göstermiştir. Bu risk, östrojen-progestojen kombinasyonları kullananlarda daha düşüktür (Bkz. Bölüm 4.8).

Büyük bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi bıraktıktan sonra aşırı riskin zamanla azalacağını ve başlangıca dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanımının süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT 5 yıldan fazla alındığında, risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

HRT kullanımı, özellikle östrojen – progesteron kombinasyonu mamografik görüntülerdeki yoğunluğu artırır bu da meme kanserinin radyolojik olarak belirlenmesini engelleyebilir.

### Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür. Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen- projestojen 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).

### Venöz tromboembolizm

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

Hormon replasman tedavisi, venöz tromboembolizm (VTE) yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm oluşumun 1,3-3 kat daha yüksek riski ile ilişkilendirilmiştir. HRT kullanımının ilk yılındaki risk, daha sonraki yıllara kıyasla daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.8).

VTE riski, bilinen trombofilik bozukluklar durumunda daha yüksektir ve HRT bu riski şiddetlendirebilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

VTE'nin genel olarak kabul edilen risk faktörleri: östrojenlerin kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), gebelik/doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserdir. VTE'de variköz venlerin muhtemel rolü hakkında fikir birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahiyi takiben VTE oluşumunu önlemek için profilaktik önlemler düşünülmelidir. takip edileceği elektif cerrahiyi takiben uzun süreli hareketsizlik durumunda, operasyondan 4 ila 6 hafta önce HRT'nin durdurulması önerilmektedir. Kadın tam olarak hareketliliğini tekrar kazanana kadar tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

VTE öyküsü olmamakla birlikte genç yaşta trombozu olan birinci derece akrabaya sahip kadınlarda tarama, bu tip taramaların limitleri (sadece bazı trombofilik bozuklukların tanımlanmasını sağlar) hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra yapılabilir. Ailesinde trombozdan başka bir trombofilik bozukluk tespit edilirse veya "şiddetli" bir bozukluğun varlığında (örn. antitrombin, protein S veya protein C eksikliği veya çeşitli bozuklukların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.

Hali hazırda antikoagülan tedavi gören hastalarda, HRT'nin fayda-risk dengesi dikkatlice düşünülmelidir.

VTE tedavi sırasında gelişirse, sonraki tedavi hemen durdurulmalıdır. Hastalara, tromboembolik bir durum olduğunu gösteren semptomları (örneğin: bacağın ağrılı şişmesi, ani göğüs ağrısı, nefes darlığı) varsa, hemen doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Birkaç risk faktörü veya çok ciddi bir risk faktörü olan kadınlarda, tromboz riskinde sinerjik bir artış olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu artan risk, ayrı ayrı alınan farklı faktörlere ilişkin risklerin toplamından daha büyük olabilir. Risk/fayda dengesi negatif ise HRT reçete edilmemelidir.

### Koroner kalp hastalığı

Östrojen-progestojen veya sadece östrojen HRT alan, önceden koroner kalp hastalığı olan veya olmayan kadınlarda randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu bir etkiyi gösteren hiç bir kanıt yoktur.

### *Kombine östrojen-progestojen tedavisi*

Koroner kalp hastalığının bağıl riski östrojen-progestojen içeren HRT kullanımı sırasında biraz artmaktadır. Koroner kalp hastalığının başlangıçtaki mutlak riski son derece yaşa bağlı olduğundan, östrojen-progestojen HRT kullanımına bağlı ilave koroner kalp hastalığı vakalarının sayısı son zamanlarda menopoz geçiren sağlıklı kadınlarda çok düşüktür. Ancak, bu sayı yaşla birlikte artar.

### *Sadece östrojen tedavisi*

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, sadece östrojen tedavisi kullanan histerektomize kadınlarda koroner kalp hastalığı riskinde artış bulmamıştır.

### İskemik inme

Kombine östrojen-progestojen ve sadece östrojen tedavisi, 1-1,5 kat daha yüksek iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, menopozdan itibaren yaş veya zaman ile değişmez. Bununla birlikte, başlangıçta inme mutlak riskinin yaşa bağlı olması nedeniyle, HRT kullanıcılarında genel inme riski yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

### Hepatit C

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Ek olarak, glekaprevir / pibrentasvir ile tedavi sırasında etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT artışı gözlenmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojen içeren ilaçları kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen kullanmayanlarıki ile benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon tedavisi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir tedavisi ile eşzamanlı uygulama ile dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

### Diğer durumlar

- Östrojenler su tutulmasına neden olabilir. Bu nedenle, kardiyak veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalar yakından izlenmelidir.
- Östrojen kullanan kadınlardapankreatite yol açan plazma trigliseritlerinde büyük bir artış görülen seyrek vakalar olduğundan, önceden hipertrigliseridemi olan kadınlar HRT kullanılırken yakından izlenmelidir.
- 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-immuoassay ile) ya da T3 seviyeleri (radyo-immuoassay 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 (anjyotensinojen / renin substratı, alfa-I-antitripsin, serüloplazmin) artabilir.

- HRT kullanımını bilişsel fonksiyonları iyileştirmez. 65 yaşından sonra sürekli kombine veya sadece östrojen HRT kullanmaya başlayan kadınlarda potansiyel demans riskinde artış olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.
- Östrojenlerin safra taşı oluşumu için duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir. Bazı kadınlar östrojen tedavisi sırasında safra kesesi bozukluğu geliştirmeye yatkındır.
- Kloazma, özellikle daha önce bir gebelik lekesi geliştirmiş olan kadınlarda görülmektedir. Kloazmaya yatkın olan kadınlar HRT kullanırken güneşe ve UV radyasyonuna maruz kalmamalıdır.

CYCLO-PROGYNOVA, bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılamaz.

Çocuk sahibi olmak istemeyen doğurganlık çağındaki kadınlar, hormonal olmayan doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdırlar (Knaus-Ogino takvim yöntemi ve semptomtermal yöntem hariç).

Tedavi süresi ne kadar uzun olursa, tabletsiz dönemde kanamanın meydana gelmemesi daha sıklaşır. Hastanın gebe olma riski varsa, gebelik bertaraf edilinceye kadar tedavi durdurulmalıdır.

CYCLO-PROGYNOVA ile ikincil amenore tedavisine başlanmadan önce, prolaktin salgılayan hipofiz bezi adenomu bertaraf edilmelidir çünkü mevcut bilimsel bilgiye göre nispeten yüksek dozda östrojenlerin etkisi altında gelişen makroadenom olasılığı göz ardı edilemez.

Viral hepatitin gerilemesinden sonra, CYCLO-PROGYNOVA gibi bir preparatı kullanmadan önce yaklaşık 6 aylık bir sürenin geçmesine beklenmelidir.

Ekzojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarını tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir.

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı):

Beyaz renkli tabletlerin her biri 46,22 mg, açık kahverengi tabletlerin her biri ise 45,72 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sukroz:

Beyaz renkli tabletlerin her biri 33,98 mg, açık kahverengi tabletlerin 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**

Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı olarak kullanılan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

- Diğer tıbbi ürünlerin CYCLO-PROGYNOVA üzerindeki etkileri

*Seks hormonlarının klerensini artıran maddeler (enzim indüksiyonuyla azalan HRT etkililiği)*  
Östrojenlerin (ve progestojenlerin) metabolizması özellikle sitokrom P450 enzimleri, antiepileptikler (örn. fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin), anti-infektifler (örn. rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) ve ayrıca muhtemel olarak oksarbazepin, topiramet, felbamet, griseofulvin ve St. John's wort içeren ürünler gibi ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen maddelerin eş zamanlı kullanımı ile artırılabilir.

Klinik açıdan, östrojenlerin ve progesteronların artan metabolizması uterus kanama profilinde değişimlere ve azalmış etkiye yol açabilir.

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimal enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 haftaya kadar sürebilir.

#### *Seks hormonlarının klerensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler*

Birçok HIV proteaz inhibitörü ve HCV inhibitör kombinasyonları dahil olmak üzere non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü cinsiyet hormonlarıyla birlikte uygulandığında, östrojen (ya da progesteron ya da her ikisi) plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik olarak ilgili olabilir.

Bu nedenle olası etkileşimleri ve ilgili önerileri belirlemek için eşzamanlı anti-HIV/HCV ürünlerinin reçetel bilgisine başvurulması tavsiye edilmektedir.

#### *Seks hormonlarının klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)*

Azol antifungaller (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece P3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteronun veya her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Nadir durumlarda, bazı antibiyotiklerin (örn. penisilinler ve tetrasiklin) eş zamanlı kullanımı sırasında estradiol seviyesinde azalma gözlenmiştir.

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

Bireysel durumlarda, oral antidiyabetik ilaç veya insülin gereksinimleri glikoz toleransı üzerindeki etkisine bağlı olarak değişebilir.

Oral antikoagülanların pozolojisinin ayarlanması gerekebilir.

#### *Diğer etkileşimler*

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, dasabuvir içeren veya içermeyen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Estradiol gibi etinilestradiol dışındaki östrojenli ilaçlar kullanan kadınlarda artmış ALT değerlerinin sıklığı, östrojen kullanmayanlarıki ile benzerlik göstermiştir. Bu diğer östrojenleri kullanan kadınların sayısı sınırlı olduğundan, yine de, dasabuvir içeren veya içermeyen kombinasyon tedavisi ombitasvir / paritaprevir / ritonavir'in ve ayrıca glekaprevir / pibrentasvir tedavisi ile eşzamanlı uygulama ile dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### *Laboratuvar Testleri*

Seks steroidlerinin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, örneğin kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid / lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genel olarak normal laboratuvar aralığı dahilinde kalır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

CYCLO-PROGYNOVA çocukların ve ergenlerin kullanımı için endike değildir.

## **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. Bölüm 4.4).

### **Gebelik dönemi:**

CYCLO-PROGYNOVA gebelik döneminde kontrendikedir.

CYCLO-PROGYNOVA ile tedavi sırasında gebelik meydana gelirse, tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Sınırlı sayıda maruz kalmış gebeliklerden elde edilen klinik veriler, norgestrelin fetus üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Günümüze kadar yapılan çoğu epidemiyolojik çalışmanın sonucu, östrojen-progestojen kombinasyonlarına yanlılıkla yapılan fetal maruziyetin etkilerinin değerlendirilmesi ile alakalı teratojenik veya fetotoksik etki göstermemektedir.

### **Laktasyon dönemi:**

CYCLO-PROGYNOVA emzirme dönemi boyunca kontraendikedir. Düşük miktarlarda seks hormonu insan sütüne geçebilmektedir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

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 veya makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etkilerine dair çalışma yapılmamıştır. CYCLO-PROGYNOVA kullananların araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etki gözlemlenmemiştir.

## **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 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, kiloda azalma

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresif duygu durumu

Seyrek: Anksiyete, libidoda azalma, libidoda 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 ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

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.

## Meme kanseri

5 yıldan fazla kombine östrojen-progestojen HRT kullanan kadınlara meme kanseri tanısı konma riskini ikiye katladıkları bildirilmiştir. Sadece östrojen tedavisi kullanıcıları için risk artışı, östrojen-progestojen kombinasyonu kullanıcılarından daha düşüktür. Riskin boyutu kullanım süresine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4). En geniş randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI) sonuçlarına dayanan ve ileriye dönük en geniş epidemiyolojik çalışmaların meta analizine dayanan mutlak risk tahminleri sunulmaktadır.

<b>İleriye Dönük En büyük Epidemiyolojik Çalışmaların Meta Analizi - BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) olan kadınlarda 5 yıl kullanımdan sonra tahmini ek meme kanseri riski</b>			
<b>HRT'ye başlama yaşı (yıl)</b>	<b>5 yıllık bir dönemde her 1000 HRT kullanıcısı olmayanlar için insidans (50-54 yaş grubu)<sup>a</sup></b>	<b>Risk oranı</b>	<b>5 yıllık bir süre sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ek vaka</b>
<b>Sadece östrojen HRT</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Kombine östrojen-progestojen HRT</b>			
50	13,3	1,6	8,0

<sup>a</sup> 2015 yılında İngiltere'de BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) olan kadınlarda başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Yerel meme kanseri insidansı bir AB ülkesinden diğerine değiştiğinden, ilave meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişmektedir.

<b>BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) olan kadınlarda 10 yıllık kullanımdan sonra tahmini ek meme kanseri riski</b>			
<b>HRT'ye başlama yaşı (yıl)</b>	<b>5 yıllık bir dönemde her 1000 HRT kullanıcısı olmayanlar için insidans (50-59 yaş grubu)<sup>a</sup></b>	<b>Risk oranı</b>	<b>10 yıllık bir süre sonunda her 1000 HRT kullanıcısı için ek vaka</b>
<b>Sadece östrojen HRT</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Kombine östrojen-progestojen HRT</b>			
50	26,6	1,8	20,8

<sup>a</sup> 2015 yılında İngiltere'de BMI 27 (kg/m<sup>2</sup>) olan kadınlarda başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

Not: Yerel meme kanseri insidansı bir AB ülkesinden diğerine değiştiğinden, ilave meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişmektedir.

<b>Amerika Birleşik Devletlerinde WHI çalışmaları - 5 yıl kullanımdan sonra ek meme kanseri riski</b>			
<b>Yaş grubu (yıl)</b>	<b>5 yıllık bir dönemde plasebo grubundaki her 1000 kadın için insidans</b>	<b>Risk oranı ve % 95 GA</b>	<b>5 yıllık bir dönemde her 1000 HRT kullanıcısı için ek vaka (% 95 GA)</b>
<b>Konjuge Ekuin Östrojen (CEE) HRT</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6-0) <sup>a</sup>
<b>Konjuge Ekuin Östrojen (CEE) +Medroksiprogesteron Asetat (MPA) östrojen-progestojen HRT<sup>b</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

<sup>a</sup> WHI çalışması meme kanseri riskinde artış gözlemlenmemiş, uterusu olmayan kadınlar üzerinde yürütülmüştür.

<sup>b</sup> Analiz, çalışma başlanmadan önce HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında, tedavinin ilk 5 yılında risk artışı gözlenmemiştir; 5 yıl sonra risk, HRT kullanmayanlara göre daha yüksektir.

## Endometriyum kanseri

Sağlam bir uterusu olan postmenopozal kadınlar

Endometrial kanser riski, sağlam bir uterusu olan her 1000 HRT kullanıcısı olmayanlar için yaklaşık 5'tir. Sadece östrojen tedavisi, endometrial kanser riskini artırdığı için sağlam bir uterusu sahip kadınlar için önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sadece östrojen tedavisinin kullanım süresine ve kullanılan doza bağlı olarak, epidemiyolojik çalışmalarda gözlemlenen endometriyum kanseri riskinde artış, 50-65 yaş grubundaki her 1000 kadın için tanı almış ek vaka 5'den 55'e yükselmiştir.

Her bir siklusta en az 10 gün süreyle sadece östrojen tedavisine bir progestojenin eklenmesi, bu risk artışını önleyebilir. Milyon Kadın Çalışmasında, endometrial kanser riski 5 yıllık (ardışık veya sürekli) östrojen-progestojen HRT boyunca artmamıştır (RR 1,0 (0,8 - 1,2)).

#### 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.

#### Venöz tromboembolizm riski

HRT, venöz tromboembolizm (VTE) yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm oluşumun 1,3-3 kat daha yüksek riski ile ilişkilendirilmiştir. Ris HRT kullanımının ilk yılında daha ciddidir (Bkz. Bölüm 4.4). WHI çalışmalarının sonuçları aşağıda verilmektedir:

WHI çalışmaları – 5 yıllık kullanım sırasında ek VTE riski			
Yaş grubu (yıl)	5 yıllık bir dönemde plasebo grubunda her 1000 kadın için insidans	Risk oranı ve % 95 GA	Her 1000 HRT kullanıcısı için ek vaka
<b>Oral adece östrojen HRT<sup>a</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Oral kombine östrojen-progestojen HRT</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 -13)

<sup>a</sup> Çalışma, uterus olmayan kadınlarda yapılmıştır.

#### Koroner kalp hastalığı

Koroner kalp hastalığı riski, kombine östrojen-progestojen HRT'de 60 yaş üzeri kullanıcılarda biraz daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### İskemik inme

Sadece östrojen tedavisi ve kombine östrojen-progestojen tedavisinin kullanımı, iskemik inmenin 1,5 kata kadar daha fazla göreceli riski ile ilişkilidir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmamaktadır.

Bu göreceli risk yaştan ve kullanım süresinden bağımsızdır. Ancak başlangıç riski, hastanın yaşına şiddetle bağlı olduğundan, HRT kullanıcılarında inme riski genellikle yaşla birlikte artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

<b>Birleştirilen WHI çalışmaları - 5 yıl kullanım sırasında ek iskemik inme riski</b>			
<b>Yaş grubu (yıl)</b>	<b>5 yıllık bir dönemde plasebo grubunda her 1000 kadın için insidans</b>	<b>Risk oranı ve % 95 GA</b>	<b>5 yıllık bir dönemde her 1000 HRT kullanıcısı için ek vaka</b>
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 -5)

<sup>a</sup> İskemik ve hemorajik inme arasında bir ayırım yapılmamıştır.

Bir östrojen-progestojen kombinasyonunun uygulanması sırasında diğer istenmeyen etkiler bildirilmiştir:

- Safra kanalı bozuklukları.
- Kutanöz ve subkutanöz bozukluklar: kloazma, eritema multiform, eritema nodozum; vasküler purpura.
- 65 yaş sonrası muhtemel demans (Bkz. Bölüm 4.4).
- Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda, ekzojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir ve bazı kadınlarda çekilme kanaması meydana gelebilir. Spesifik bir antidot yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Progesteronlar ve östrojenler

ATC kodu: G03FB01

#### **• Estradiol valerat**

Sentetik bir 17 $\beta$ -estradiol ürünü olan etkin madde estradiol valerat, endojen insan estradiol ile kimyasal ve biyolojik olarak aynıdır. Menopoz sonrası kadınlarda östrojen üretim eksikliğinin yerine geçer ve menopoz semptomlarını hafifletir. Östrojenler, menopoz veya ooferektomiye bağlı kemik kütle kaybını önler.

#### **• Norgestrel/Levonorgestrel**

Etkin madde norgestrel/levonorgestrel sentetik bir progesterondur.

Östrojenler, endometriyal proliferasyonunu tetiklediğinden, bir progestojen ile kombine edilmediğinde endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırır. Progestojenin eklenmesi, histerektomi yapılmayan kadınlarda östrojenlerin neden olduğu bu riski büyük ölçüde azaltmaktadır.

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 kullanılabileceği gibi perimenopozal kadınlarda düzensiz uterus kanamalarını tedavi etmek amacıyla uygulanabilir.

## *Klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler*

- Östrojen eksikliğine bağlı semptomların giderilmesi
  - Menopoz sırasında ovaryan estradiol sekresyonun kademeli olarak azaltılması ve sonunda durdurulması, sıcaklık regülasyonunda dengesizliğe yol açabilir, bu da uyku bozuklukları ve aşırı terleme ile birlikte ani ateş basmalarına neden olabilir. Deri ve mukoza zarlarının (özellikle ürogenital bölgede) içe kıvrılma belirtileri olumlu yönde etkilenebilir. Daha az spesifik ancak sıklıkla bildirilen diğer menopoz semptomları arasında şunlar vardır: anjina ağrısı, çarpıntılar, sinirlilik, gerginlik, enerji eksikliği, konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, azaltılmış libido, eklem ve kas ağrısı. HRT, menopozal kadınlarda estradiol eksikliği ile bağlantılı bu semptomların büyük çoğunluğunu azaltmaktadır.
  - HRT'nin cildin kolajen içeriğine ve cilt kalınlığına olumlu etkisi vardır ve kırışıklıkların oluşumunu geciktirebilir.
  - Menopoz semptomlarının rahatlaması tedavinin ilk haftalarından itibaren elde edilmiştir.
  - CYCLO-PROGYNOVA'da olduğu gibi, siklus başına en az 10 gün süreyle bir östrojen replasman rejimiyle bir progestojenin kombinasyonu, histerektomize olmayan kadınlarda endometriyal hiperplazi riskini ve ilişkili adenokarsinom riskini azaltmaktadır. Bir östrojen replasman rejimi ile bir progestojen kombinasyonunun, estrojenin etkililiğini onaylanmış endikasyonlarında değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur.
- Osteoporozun önlenmesi
  - Menopoz sırasında gözlenen östrojen eksikliği, kemiğin yeniden yapılanmasındaki artış ve kemik kütleindeki azalma ile ilişkilidir. HRT, kemik erimesini azaltır ve menopoz nedeniyle kemik kütlesi kaybını geciktirir veya durdurur. HRT'nin menopoz öncesi kemik kütleini geri kazandırdığına dair bir kanıt yoktur.
  - Östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi doza bağlıdır. Koruma, tedavi sürdürüldüğü sürece etkilidir. HRT'nin kesilmesinden sonra, kemik kütlesi, tedavi edilmeyen kadınlarda gözlemlenene benzer bir oranda kaybolmaktadır.
  - WHI çalışması ve meta-analizlerden elde edilen veriler, temel olarak sağlığı iyi olan kadınlara uygulanan sadece östrojen veya bir progestojen ile kombine HRT kullanımının kalça kırığı, vertebra kırığı ve diğer osteoporotik kırık riskini azalttığını göstermektedir. HRT, kemik yoğunluğu düşük ve/veya osteoporozu oluşturmuş olan kadınlarda kırıkları da önleyebilir, ancak bu etkiyi destekleyen kanıtlar hala sınırlıdır.

Konjuge ekuin östrojeni (CEE) ve medroksiprogesteron asetatın (MPA) kombinasyonu edilmiş üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalar ve WHI çalışması, HRT'de menopozal kadınlarda kolon kanserine bağlı morbiditede azalma olduğunu göstermektedir. Sadece CEE kullanımına ilişkin WHI çalışması riskin azaldığını bildirmemiştir. Bu sonuçların diğer HRT preparatlarına genişletilip genişletilemeyeceği bilinmemektedir.

## **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, katekolestrogenler ve bu bileşiklerin sülfat ve glukuronat konjugatlarının oluşumunu içerir.

### Eliminasyon:

Estradiolün tek doz i.v. uygulanmasını takiben toplam serum klerensi, 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:

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 konsantrasyonun 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:

Norgestrel büyük ölçüde metabolize edilmektedir.

Levonorgestrel etkin maddesinin biyotransformasyonu steroid metabolizmasının bilinen yollarını izlemektedir. Bilinen farmakolojik olarak aktif metabolit yoktur.

#### Eliminasyon:

Levonorgestrel'in 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:

Levonorgestrel'in serumdaki eliminasyon yarı ömrüne 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), levonorgestrel'in 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**

İki etkin maddenin tekrarlayan dozlarında yapılan toksisite ve tümörjenite çalışma sonuçları, insanlarda hiçbir spesifik tümör oluşum riski belirtmemektedir. Ancak yine de seksüel steroidlerin bazı hormona bağımlı dokuların ve tümörlerin büyümesini ilerletebileceği akılda tutulmalıdır.

#### **Embriyotoksisite / teratojenisite**

Levonorgestrel ile yapılan reproduktif toksisite çalışmaları levonorgestrel'in 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 uygulamasından sonra plazmada fizyolojik olmayan estradiol konsantrasyonlarına ulaşılmadığı göz önüne alındığında, fetus için tıbbi ürün içeriğinden kaynaklanan bir risk olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

#### **Mutajenisite**

17-β estradiol veya levonorgestrel (norgestrel'in 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 tablet)

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Povidon 25

Talk

Magnezyum stearat

Sukroz

Povidon 90

Makrogol 6000

Kalsiyum karbonat

Glikol montanat

(10 açık kahverengi tablet)

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Povidon 25

Talk

Magnezyum stearat

Sukroz

Povidon 90

Makrogol 6000

Kalsiyum karbonat

Gliserol %85

Titanyum dioksit

Ferrik oksit, sarı

Ferrik oksit, kırmızı

Glikol montanat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Aluminyum folyo blister. 21 tabletlik 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**

2017 / 865

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.../...../.....