

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGYNEX 200 mg yumuşak kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Progesteron mikronize 200 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Araşit yağı 298 mg

Lesitin (soya) 2 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

İçinde beyaz homojen yağlı viskoz sıvı bulunan beyaz opak oval yumuşak kapsüller

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Oral yol:

Özellikle progesteron eksikliği bozuklukları:

- Premenstruel sendrom,
- Disovülasyon ve anovülasyon nedeniyle adet düzensizlikleri,
- İyi huylu mastopatiler,
- Premenopoz,
- Menopoz için replasman tedavisi (östrojen tedavisine ek olarak)

##### Vajinal yol:

- Yumurtalık yetmezliği sırasında veya ovaryen kadınlarda (oosit vericisi) tam eksiklik durumunda progesteron desteği,
- İn vitro fertilizasyon (IVF) siklusları sırasında luteal faz desteği,
- Luteal fazın kendiliğinden veya uyarılmış sikluslar sırasında, subfertilite veya primer veya sekonder kısırılık durumunda, özellikle disovülasyon takviyesi,
- Düşük tehdidi ya da hamileliğin 12. haftasına kadar luteal yetmezlik nedeniyle tekrarlanan düşük tehdidinin önlenmesi durumunda

Diğer tüm progesteron endikasyonlarında, vajinal yol şu durumda oral yol için bir alternatiftir:

- Progesterondan kaynaklanan yan etkiler (oral emilimden sonra uyku hali)

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Tüm terapötik endikasyonlarda, önerilen dozaja uymak önemlidir.

Endikasyondan ve kullanım yolundan bağımsız olarak, dozaj doz başına 200 mg'ı geçmemelidir.

Oral yol:

Progesteron eksikliklerinde ortalama doz günde 200-300 mikronize progesterondur.

İlacın yemeklerden çok sonra, yatmadan önce kullanılması önerilir.

• **Luteal yetmezlikte** (premenstruel sendrom, iyi huylu mastopatiler, adet düzensizlikleri, premenopoz): normal doz günlük 200-300 mg'dır.

- Yatmadan önce bir defa alınan 200 mg ya da

- 2 dozda 300 mg

Siklus başına 10 gün, genellikle 17. günden 26. güne kadar.

• **Menopoz için replasman tedavisinde**, izole östrojen tedavisi önerilmez (endometrial hiperplazi riski): progesteron günde 200 mg verilir:

- Her biri 100 mg olan iki doz

- Veya yatmadan önce 200 mg'lık tek doz

Yani ayda 12 ila 14 gün veya her terapötik dizinin son 2 haftasında.

Bu tedaviyi, yaklaşık bir hafta boyunca yapılan herhangi bir süstitüsyon tedavisinin kesilmesi takip edecek, bu süre içinde geri çekilme kanamasının gözlemlenmesi normaldir.

Bu endikasyonlar için, progesterondan kaynaklanan yan etkiler durumunda (oral emilimden sonraki uyku hali) vajinal yol, oral yolla aynı dozlarda kullanılmalıdır.

Vajinal yol

Her kapsül vajina içerisine yerleştirilmelidir.

• **Yumurtalık yetmezliği sırasında veya ovaryen kadınlarda (oosit vericisi) progesteronun yerine konması**

Tedavi (uygun östrojen tedavisine ek olarak) aşağıdaki gibidir:

- Günde 100 mg mikronize progesteron, transfer siklusunun 13. ve 14. günlerinde

- Siklusun 15. gününden 25. gününe kadar günde bir veya iki doza bölünmüş olarak 200 mg mikronize progesteron

- Siklusun 26. gününden itibaren ve erken gebelik durumunda doz, 3 doza bölünmüş olarak günde 600 mg'a kadar çıkarılabilir.

Bu dozaj, 60 güne kadar veya en geç gebeliğin 12. haftasına kadar devam eder.

• **In-vitro fertilizasyon (IVF) siklusları sırasında luteal faz desteği:**

Önerilen doz, hCG enjeksiyonun yapıldığı günden hamileliğin 12. haftasına kadar günde iki -üç defa alınan, günde 400 ila 600 mg'dır.

• **Spontan veya uyarılmış sikluslar sırasında luteal faz desteği:**

Hipofertilite veya primer ya da sekonder kısırlık durumunda, özellikle disovülasyonda önerilen doz, siklusun 17. gününden itibaren 10 gün boyunca iki doz halinde günde 200 ila 300 mg'dır.

Tedavi, regl ve gebelik teşhisi olmaması durumunda gebeliğin 12. haftasına kadar hızla devam eder.

• **Erken düşük tehdidi ya da luteal yetmezlik nedeniyle tekrarlanan düşüklerin önlenmesi**

Önerilen doz, gebeliğin 12. haftasına kadar bölünmüş iki doz halinde günde 200 ila 400 mg'dır.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Uygulama sıklığı ve süresi doktor tarafından belirlenir.

**Uygulama şekli:**

Oral veya vajinal yolla kullanılır. Verilen dozlara kesinlikle uyulmalıdır. Oral kullanımda biyoyararlanımı artacağından tok karnına alınması tavsiye edilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Progesteronun dispozisyonu üzerine böbrek hastalığının etkisi çalışılmamıştır. Progesteron metabolitleri böbrekler ile atıldığından progesteron kapsüller dikkatli kullanılmalı ve böbrek yetmezliği olan hastalar yakından takip edilmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:** Progesteronun dispozisyonu üzerine karaciğer hastalığının etkisi çalışılmamıştır. Ancak, progesteron karaciğerde metabolize edildiğinden ciddi karaciğer fonksiyon yetmezliği ya da hastalığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Eğer hafif ya da orta derecede karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastaların progesteron ile tedavi edilmesi gerekiyorsa bu hastalar dikkatlice izlenmelidir.

**Pediyatrik popülasyon:**

PROGYNEX kapsül, çocuklarda kullanılmaz.

**Geriyatrik popülasyon:**

Genç hastalardan farklı olabilecek yanıtları saptamak için 65 yaş ve üzerindeki hastalarda progesteron ile yapılan çalışmalarda hasta sayısı yeterli değildir. Diğer bildirilen çalışmalarda da yaşlı ve genç hastalar arasındaki yanıt farklılığı tanımlanmamıştır. Genel olarak, karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarının azalması ve eş zamanlı rahatsızlık ya da diğer ilaç tedavilerinin sonucu olarak yaşlı hastalar için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve doz aralığının en düşüğü ile başlanmalıdır.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Progesteron, araşit yağı (fıstık yağı), lesitin (soya) ve formüldeki yardımcı maddelere alerjisi olanlarda
- Trombofilebit, tromboembolik hastalıklar, serebral apopleksi veya geçmişinde bunları geçirmiş olanlarda
- Ağır karaciğer yetmezliği veya hastalığında
- Bilinen veya şüphelenilen meme veya genital organ karsinomlarında
- Nedeni belli olmayan vajinal kanamalarda
- Ölü embriyo abortusu
- Porfiria'de kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Uyarılar

- Postmenopozal semptomların tedavisinde, HRT (hormon replasman tedavisi) sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Her durumda, risklerin ve faydaları yılda en az bir kez dikkatle değerlendirilmeli ve HRT tedavisi faydası risklerine ağır bastığı sürece devam ettirilmelidir.
- Erken menopoz tedavisinde HRT ile ilgili risklere ilişkin bulgular sınırlıdır. Genç kadınlarda risk düzeyinin düşük olmasından dolayı, bu kadınlar için yarar ve risk dengesi yaşlı kadınlardan daha iyi olabilir.

PROGYNEX 200 mg Yumuşak Kapsül'ün doğrulanmış gebelikte (bkz. Bölüm 4.6), erken doğum tedavisinde ya da kontraseptif olarak kullanımı uygun değildir.

PROGYNEX 200 mg Yumuşak Kapsül, vajinal olarak sadece gebeliğin ilk üç ayında kullanılmalıdır. Gebeliğin ilk trimesterinden sonra reçetelenmesi, gravidik kolestazi ortaya çıkabilir.

Tedavi, ölü embriyo abortusu teşhis edildiğinde kesilmelidir.

##### Önlemler

##### Muayene/takip muayenesi

HRT'yi başlatmadan ya da yeniden başlamadan önce eksiksiz kişisel ve ailesel tıbbi geçmiş alınmalıdır. Fiziksel (pelvik ve meme muayenesi dahil) muayene, bu ve buna bağlı kontrendikasyonlar ve uyarılar tarafından yönlendirilmelidir. Tedavi sırasında, periyodik

kontrollerin, her bir kadın için uyarlanmış ve aralıkta olması önerilir . Kadın memelerinde ne gibi değişikliklerin olduğunu doktoruna veya hemşiresine bildirilmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bkz. aşağıdaki 'Meme kanseri' başlığı). Uygun görüntüleme araçları da dahil olmak üzere araştırmalar, örn. mamografi gibi bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmiş halen kabul gören tarama uygulamaları ile uyumlu olarak gerçekleştirilmelidir.

### Kontrol gerektiren durumlar

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa, daha önce gerçekleşmişse ve/veya gebelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlendiyse, hastanın yakından takip edilmesi gerekir. PROGYNEX 200 mg Yumuşak Kapsül ile tedavi sırasında aşağıdaki durumlar tekrarlayabilir veya şiddetlenebilir, bu durumların dikkate alınması gerekir:

- Leyomiyom (düz kas tümörü, uterin miyom) veya endometriozis,
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörleri (aşağıya bakınız),
- Östrojen bağımlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım,
- Hipertansiyon,
- Karaciğer rahatsızlıkları (örn. karaciğer adenomu),
- Damarla ilişkili olan ya da olmayan diabetes mellitus,
- Kolelityazis (safra kesesi taşı),
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı,
- Sistemik lupus eritematozus,
- Endometriyal hiperplazinin geçmişi (aşağıya bakınız),
- Epilepsi,
- Astım,
- Otoskleroz (iç kulak sertleşmesi),
- Sıvı tutulumu (örneğin kalp hastalığı, böbrek hastalığı)
- Depresyon,
- Fotosensitivite.

### Tedavinin acil geri çekilme nedenleri

Bir kontrendikasyon bulunduğu ve aşağıdaki hallerde tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında belirgin artış
- Migren tipi baş ağrısının yeni ortaya çıkması
- Ani veya aşamalı, kısmen veya tamamen görme kaybı
- Proptozis veya diplopi

- Papilödem
- Retinal vasküler lezyonlar

### **Endometriyal hiperplazi ve karsinom**

Uterusu zarar görmemiş olan kadınlarda, uzun süre tek başına östrojen uygulandığında endometriyal hiperplazi ve karsinom riski artmıştır. Östrojen kullanan kullanıcılar arasında endometriyal kanser riskinde bildirilen artış tedavi süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, kullanıcı olmayanlara kıyasla 2 ila 12 kat daha fazla değişmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi durdurulduktan sonra risk en az 10 yıl daha devam edebilir.

Ayda/28 günlük döngüde en az 12 gün süreyle progesteron eklenmesi veya histerektomi yapılmamış kadınlarda yapılan sürekli kombine östrojen-progesteron tedavisinin devamı, tek başına östrojen HRT ile ilişkili risk artışını önler.

Tedavinin ilk aylarında ani kanama ve lekelenme meydana gelebilir. Ani kanama devam ederse, 25 günlük siklus için düşük dozda PROGYNEX düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2)

Tedaviden bir süre sonra ani kanama veya lekelenme ortaya çıkarsa veya tedaviden sonra da devam ederse sebep araştırılmalıdır. Endometriyal maligniteyi dışlamak için endometriyal biyopsisi gerekebilir.

### **Meme kanseri**

Genel kanıtlar, kombine östrojen-progestojen ve muhtemelen sadece östrojen içeren HRT kullanan kadınlarda HRT alım süresine bağlı olarak meme kanseri riskinde bir artış göstermektedir.

### **Kombine östrojen-progestagen tedavisi**

- Randomize plasebo kontrollü çalışma (Kadın Sağlığı Girişimi çalışması (WHI) ve epidemiyolojik çalışmalar HRT için kombine östrojen-progestojen kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin artması konusunda tutarlıdır. Bu durum yaklaşık 3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (bkz. Bölüm 4.8).

Yüksek risk, kullanımdan birkaç yıl sonra belirginleşir, ancak tedavi kesildikten sonra birkaç (en fazla beş) yıl içerisinde başlangıcına döner.

HRT, özellikle de östrojen-progestojen kombine tedavisi, mamografi görüntülerinin yoğunluğunu artırır; meme kanserinin radyolojik tespitini olumsuz olarak etkiler.

### **Yumurtalık kanseri**

Yumurtalık kanseri meme kanserinden çok daha nadirdir. Büyük bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik veriler, yalnızca östrojen ya da kombine östrojen-progestojen içeren HRT alan kadınlarda kullanımdan sonraki 5 yıl içinde belirgin hale gelen ve bıraktıktan sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı olduğunu göstermektedir. WHI çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT'lerin kullanımının benzer ya da biraz daha küçük risk ile ilişki olabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8).

### **Venöz tromboembolizm**

HRT, 1.3-3 kat artan venöz tromboemboli (VTE) gelişme riski yani derin ven trombozu veya pulmoner emboli ile ilişkilidir. Böyle bir olayın ortaya çıkışı, daha çok HRT'den sonraki ilk yıldır (bkz. Bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumları olan hastalarda venöz tromboemboli (VTE) riski artar ve HRT de bu riski artırabilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

VTE için genel olarak kabul gören risk faktörleri arasında östrojen kullanımı, yaşlılık, büyük cerrahi girişimler, uzun süreli immobilizasyon (hareket yeteneğini kaybetme), obezite (BKİ> 30 kg/m<sup>2</sup>), gebelik/gebelik sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanser. VTE'de varisin olası rolü konusunda fikir birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi cerrahi işlemi takiben VTE'yi önlemek için profilaktik önlemler alınması gerektiği düşünülmelidir. Eğer uzun süreli immobilizasyon varsa, isteğe bağlı cerrahiye takiben 4-6 hafta önce HRT'nin geçici olarak durdurulması önerilir. Kadın hasta tamamen mobilize oluncaya kadar tedavi tekrar başlatılmamalıdır.

VTE kişisel geçmişi olmayan, ancak genç yaşta tromboz öyküsü olan birinci derece akrabası olan kadınlarda, tarama sınırlamaları ile ilgili dikkatli danışmanlığın ardından önerilebilir (sadece trombofilik kusurların bir kısmı tarama ile tespit edilmiştir).

Eğer trombofilik bozukluk aile üyelerinde tromboz ile ayrılan veya 'ciddi' olarak tanımlanmışsa (örn., antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya kusurların bir kombinasyonu) HRT kontrendikedir.

Halihazırda kronik antikoagülan tedavisi alan kadınlarda HRT kullanımının fayda-risk durumu dikkatlice değerlendirilmelidir.

Eğer VTE, tedaviye başladıktan sonra gelişirse, ilaç kesilmelidir. Hastalar potansiyel bir tromboembolik semptom (örneğin, bir bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, dispne) farkettilerinde derhal doktorlarıyla iletişime geçmelidirler.

### **Koroner arter hastalıkları (KAH)**

Kombine östrojen-progestojen veya sadece östrojen içeren HRT alan mevcut koroner arter hastalığı (KAH) olan ya da olmayan kadınlarda miyokard enfarktüsüne karşı randomize kontrollü koruma çalışmalarından bulgular elde edilmiştir.

### **Kombine östrojen-progestojen tedavisi**

- Kombine östrojen + progestojen HRT kullanımı sırasında relatif KAH riski biraz artar. Temel olarak mutlak KAH riski kuvvetle yaşa bağlıdır, östrojen + progestojen kullanımına bağlı ek KAH vakalarının sayısı, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda çok düşüktür ancak daha ileri yaşlarla birlikte yükselişe geçecektir.

### **İskemik inme**

Kombine östrojen-progestojen ve sadece östrojen tedavisi, iskemik inme riskini 1,5 kat artırır. Relatif risk, yaş ya da menopozdan bu yana geçen zamanla değişmez. Bununla birlikte, inmenin temel riski şiddetle yaşa bağlıdır, HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla birlikte artacaktır (bkz. Bölüm 4.8).

### **Diğer durumlar**

HRT kullanımı bilişsel işlevleri geliştirmez. 65 yaşından sonra kesintisiz kombine kullanan veya sadece östrojen içeren HRT kullanmaya başlayan kadınlarda muhtemel demans riskinde artış olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

PROGYNEX, araşit yağı (fıstık yağı) içermektedir. Eğer fıstık ya da soyaya karşı alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

PROGYNEX lesitin (soya) içermektedir. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Barbitüratlar, anti-epileptik ajanlar (fenitoin, karbamazepin), rifampisin, fenilbutazon, spironolakton, griseofulvin, bazı antibiyotikler (ampisilinler, tetrasiklinler) ve bitkisel St. John's wort içeren ürünler (Hypericum perforatum) gibi hepatik CYP450-3A4'ü indüklediği bilinen ilaçlar metabolizmayı ve progesteronun eliminasyonunu artırabilir.

Aksine ketokonazol ve diğer CYP450-3A4 inhibitörleri, örneğin ritonavir ve nelfinavir progesteronun biyoyararlanımını artırabilir. Progesteronun insan karaciğer mikrozomları tarafından metabolizması, ketokonazol (IC<sub>50</sub> <0.1 mcM) tarafından inhibe edilir.

Progesteron, bromokriptinin etkileriyle etkileşime girebilir ve siklosporin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Progesteron, hepatik ve/veya endokrin fonksiyonların laboratuvar test sonuçlarını etkileyebilir.



*In vitro* bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

#### Antisteroidal ilaçlar

Aminoglutemid, medroksiprogesteron asetat ve megestrol'ün plazma konsantrasyonlarını muhtemel hepatik enzim indükleyici etkiyle belirgin olarak azaltır.

#### Antikoagülanlar

Progesteron, kumarinlerin antikoagülan etkisini artırabilir ya da azaltabilir.

Progesteron, fenindionun antikoagülan etkisini antagonize eder.

#### Diyabetik ilaçlar

Eş zamanlı progesteron tedavisi alan kadınlarda anti-diyabetik dozajın ayarlanması gerekebilir.

#### Acil kontraseptifler

Progesteron ile ulipristal asetatın birlikte kullanılmasının, progesteron etkinliğinin azalmasına neden olması beklenir.

#### Diazepam

Progesteron, diazepamın plazma konsantrasyonunu artırabilir.

#### Tizanidin

Progesteron, tizanidinin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

PROGYNEX kapsülün metabolizması, rifamisin ilaçları (rifampisin gibi) ve antibakteriyal ajanlar ile hızlanabilir.

#### Terbinafin

Terbinafin, progesteron ile birlikte kullanıldığında ani kanamanın olduğunu gösteren nadir raporlar vardır.

#### Laboratuvar testleri

Progesteron, hepatik ve/veya endokrin fonksiyonlarının laboratuvar test sonuçlarını etkileyebilir.

## **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B.

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

PROGYNEX'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrol yöntemleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

PROGYNEX kapsül kullanımını sırasında gebelik oluştursa ilaç alımı hemen kesilmelidir. Klinik olarak, çok sayıda gebelikle ilgili veriler, progesteronun fetüs üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Fetüsün yanlışlıkla östrojen + progesteron kombinasyonlarına maruz kalmasıyla ilgili bugüne kadarki çoğu epidemiyolojik çalışmaların sonuçları teratojenik ya da fötotoksik etki göstermemektedir.

Gebeliğin ilk trimesterinden sonra progesteron verilmesi gravidik kolestazi açığa çıkarabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Progesteron kullanan gebe kadınlarda yapılan incelemelerde ise ilacın fetus üzerine herhangi bir zararlı etkisi olduğu gösterilememiştir. Mutlak doktor tavsiyesine göre kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

PROGYNEX Kapsül, emzirme döneminde endike değildir. Tespit edilebilir miktarda progesteron anne sütüne geçer.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bu tıbbi ürün, subfertil veya infertil kadınlarda luteal eksikliği desteklediğinden, doğurganlık üzerinde bilinen herhangi bir zararlı etkisi yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

Bazı hastalarda baş dönmesi ve uyuklama hali yapabileceğinden araç ve makine kullanırken tedbirli olunmalıdır. Bu nedenle gece yatmadan önce alınması tavsiye edilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın	: $\geq 1/10$
Yaygın	: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	: $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$

Seyrek	: $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$
Çok seyrek	: $< 1/10.000$
Bilinmiyor	: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

a. Güvenlik profilinin özeti

Progesteronun oral ve vajinal formülasyonları ile ilgili advers ilaç reaksiyonları bildirim oranı, progesterona maruz kalan her 1000 hastada spontan olarak bildirilen yaklaşık 1,5 vakaya uygun olarak yılda 1,43/1000 hasta olarak hesaplanmıştır (Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Raporu 1 Ocak 2012 – 31 Aralık 2017).

Ağız yolu ile:

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uyuşukluk, baş dönmesi

Çok seyrek: Depresyon

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Konstipasyon (kabızlık), kusma, ishal

Seyrek: Mide bulantısı

**Hepatobilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kolestatik sarılık

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pirürit, akne

Çok seyrek: Kloazma

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Bozulmuş periyotlar, amenore, ara kanama

Yaygın olmayan: Mastodini

İlacın alınmasından 1 ila 3 saat sonra somnolans veya geçici baş dönmesi meydana gelebilir. Yatma zamanı dozlaması ve dozun azaltılması bu etkileri azaltabilir.

**Östrojen ile birlikte kullanıldığında, aşağıdakiler geçerlidir.**

### **Meme kanseri riski**

5 yıldan uzun süre kombine östrojen-progestagen tedavisi alan kadınlarda meme kanseri tanısı alma riskinin 2 kata kadar arttığı bildirilmiştir.

Yalnızca östrojen tedavisi kullananlarda herhangi bir artan risk, östrojen-progestagen kombinasyonları kullananlarda görülenden önemli ölçüde daha düşüktür.

Risk seviyesi, kullanım süresine bağlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

En büyük randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI çalışması) ve en büyük epidemiyolojik çalışmanın (MWS) sonuçları sunulmaktadır.

### **Million kadın çalışması- 5 yıllık kullanımdan sonratahmini ek meme kanseri riski**

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık bir süre boyunca HRT kullanmayan her 1000 kişi başına ek vakalar * 2	Risk oranı ve % 95 GA#	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar (% 95 GA)
<b>Sadece östrojen HRT</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Kombine östrojen-progesteron</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Genel risk oranı. Risk oranı sabit değildir ancak kullanım süresi arttıkça artacaktır. Not: Meme kanserinin arka plan insidansı AB ülkesine göre farklılık gösterdiğinden, ek meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişecektir.			

### **ABD WHI çalışmaları - 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanseri ek riski**

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık bir süre boyunca plasebo kolunda 1000 kadın başına insidans	Risk oranı ve % 95 GA#	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar (% 95 GA)
<b>CEE östrojen-sadece</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1)	<u>-4 (-6-0)*3</u>
<b>CEE + MPA östrojen &amp; progesteron ‡</b>			
50-79	17	1,2 (1-1,5)	<u>+4 (0-9)</u>

‡ Analiz, çalışmadan önce HRT kullanmayan kadınlarla sınırlandırıldığında, tedavinin ilk 5 yılında belirgin bir risk artışı görülmedi: 5 yıldan sonra risk, kullanmayanlara göre daha yüksekti.

2\* Gelişmiş ülkelerdeki temel insidans oranlarından alınmıştır

3 \*Meme kanseri riskinde artış göstermeyen, rahmi olmayan kadınlarda WHI çalışması

### **Endometriyal kanser riski**

Rahmi olan menopoz sonrası kadınlar.HRT kullanmayan ve rahmi olan her 1000 kadında endometrium kanser riski yaklaşık 5'tir .

Rahmi olan kadınlarda, endometriyal kanser riskini arttırdığından, sadece östrojen içeren HRT kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Sadece östrojen kullanım süresine ve östrojen dozuna bağlı olarak, epidemiyoloji çalışmalarında endometriyal kanser riskindeki artış, 50 ila 65 yaş arasındaki her 1000 kadında teşhis edilen fazladan 5 ila 55 vaka arasında değişmektedir.

Sadece östrojen tedavisine döngü başına en az 12 gün progesteron eklenmesi bu artan riski önleyebilir. Million Kadın Çalışmasında (MWS) beş yıllık kombine (sıralı veya sürekli) HRT kullanımı endometriyal kanser riskini artırmamıştır (RR 1 (0,8-1,2)).

### **Yumurtalık kanseri**

Sadece östrojen ve kombine östrojen progestogen HRT'nin kullanımı, teşhis edilmiş yumurtalık kanseri riskinde hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmanın meta analizleri, hiç HRT kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığında HRT kullanan kadınlarda yumurtalık kanser riskinde artış olduğunu göstermiştir (RR 1,43, %95 GA 1,31-1,56). 5 yıl HRT alan 50-54 yaş arasındaki kadınlar için bu, 2000 kullanıcı başına yaklaşık 1 ekstra vaka ile sonuçlanır. HRT almayan 50-54 yaş arasındaki kadınlarda 2000 yılında yaklaşık 2 kadına 5 yıllık bir süre içinde yumurtalık kanseri teşhisi konulacaktır.

### **Venöz tromboembolizm riski**

HRT, venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner emboli geliştirme açısından 1,3-3 kat artmış rölatif risk ile ilişkilidir. Böyle bir olayın meydana gelmesi, HT kullanımının ilk yılında daha olasıdır (bkz. bölüm 4.4). WHI çalışmalarının sonuçları sunulmaktadır:

### **WHI Çalışmaları - 5 yıllık kullanımda ek VTE riski**

Yaş aralığı (yıl)	5 yıl boyunca plasebo kolunda 1000 kadın başına insidans	Risk oranı ve % 95 GA	1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar
<b>Sadece oral östrojen*4</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Oral kombine östrojen-progesteron</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 – 13)

4\* Rahmi olmayan kadınlarda çalışma

### **Koroner arter hastalığı riski**

60 yaşın üzerindeki kombine östrojen progesteron HRT kullanıcılarında koroner arter hastalığı riski biraz artar (bkz. Bölüm 4.4).

### **İskemik inme riski**

Yalnızca östrojen ve östrojen + progestagen tedavisinin kullanımı, rölatif iskemik inme riskinin 1,5 katına kadar artmasıyla ilişkilidir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmaz.

Bu relatif risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak temel risk yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda genel inme riski yaşla birlikte artacaktır (bkz. Bölüm 4.4).

### **Kombine WHI çalışmaları \* 5 yıl üzeri kullanımda ek iskemik inme riski\*5**

Yaş aralığı (yıl)	5 yıl boyunca plasebo kolunda 1000 kadın başına insidans	Risk oranı ve % 95 GA	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

5 \* iskemik ve hemorajik inme arasında fark tespit edilmedi.

### **Östrojen / progestojen tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilen diğer advers etkiler**

- Raş,
- Ürtiker,
- Kloazma/melazma,
- Pireksi,
- İnsomnia,
- Alopesi,
- Bozulmuş menstrual periyotlar,
- Amenore,
- Meme ağrısı/mastodini,
- Sıvı retansiyonu/ödem,
- Kilo değişiklikleri,
- Libidoda değişiklikler,
- Depresyon
- Safra kesesi hastalığı,
- 65 yaş üzerinde muhtemel bunama (bkz. Bölüm 4.4)
- Deri ve subkutan doku hastalıkları: eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura.

Vajinal yol ile:

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Vajinal kanama, vajinal akıntı

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Pirürit

### 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**

Doz aşımı semptomları, somnolans, baş dönmesi, öfori, dismenore'yi içerebilir. Tedavi müşahede altında gözlemdir ve gerekirse semptomatik ve destek önlemler sağlanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Progestojenler

ATC kodu: G03DA04

### Etki mekanizması

Progesteron, korpus luteum ve plasentanın ana hormonu olan doğal bir progestojendir. Proliferasyon fazını sekretuar fazına dönüştürerek endometriyum üzerine etki eder. PROGYNEX Kapsüller, endojen progesteronun tüm özelliklerine, tam salgı endometriyumunun indüksiyonu ve özellikle gestajenik, antiöstrojenik, hafif antiandrojenik ve antialdosteron etkilerine sahiptir.

### Klinik etkinlik ve güvenlik

Östrojen endometriyumun gelişimini kolaylaştırdığından karşılanmamış östrojenler endometriyal hiperplazisi ve kanser riskini artırır. Progesteron ilavesi, histerektomi yapılmamış kadınlarda östrojen kaynaklı endometriyal hiperplazi riskini büyük ölçüde azaltır.

### **Erken doğumun önlenmesi**

Progesteron, uterus kasılmalarından sorumlu uyarıcı prostaglandinlerin üretimini sınırlandırarak uterus sessizliğinin korunmasında hamilelik sırasında önemlidir. Progesteron ayrıca miyometriyum içinde kasılma ile ilişkili protein genlerinin (iyon kanalları, oksitosin ve prostaglandin reseptörleri ve boşluk bağlantıları) ekspresyonunu inhibe ederek servikal silinme ve yumuşamaya neden olabilen matris metalloproteinazların salınımını da sınırlar.

Maternal dolaşımdaki progesteron seviyeleri doğumdan önceki haftalarda önemli ölçüde değişmese de, term ve preterm doğum eyleminin başlangıcı, uterus seviyesinde progesteron aktivitesinin fonksiyonel olarak geri çekilmesi ile ilişkilidir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Progesteron doğal bir projestindir. Kimyasal yapısı insanda üretilene özdeştir.

Progesteron, beyaz, beyazımsı renkte kristal tozdur. Suda çözünmez, alkolde kolaylıkla çözünür, aseton ve yağ asitlerinde zor çözünür. Polimorfizm gösterir.

PROGYNEX yumuşak kapsül, içinde beyaz homojen yağlı viskoz sıvı bulunan beyaz opak oval yumuşak kapsüllerdir.

### Oral :

#### Emilim:

Mikronize progesteron sindirim sistemi tarafından emilir. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen farmakokinetik çalışmalar, 2 kapsülün (200 mg) oral yoldan verilmesinden sonra plazma progesteron düzeylerinin,  $2,2 \pm 1,4$  saatte  $13,8\text{ng} / \text{ml} \pm 2,9\text{ng} / \text{ml}$   $C_{\text{maks}}$ 'a ulaştığını göstermiştir. Gözlemlenen eliminasyon yarı ömrü  $16,8 \pm 2,3$  saattir.

#### Dağılım:

Progesteron, başlıca serum albümin (%50-%54) ve transkortine (%43-%48) olmak üzere serum proteinlerine yaklaşık olarak %96-%99 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Progesteron esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Ana plazma metabolitleri,  $20 \alpha$  hidroksi-  $\Delta 4 \alpha$ - prenatal ve  $5 \alpha$ -di hidroprogesteron'dur.

Bazı progesteron metabolitleri safra ile atılır ve bunlar dekonjuge edilebilir ve redüksiyon, dehidroksilasyon ve epimerizasyon yoluyla bağırsakta daha fazla metabolize edilebilir. Ana plazma ve üriner metabolitleri, korpus luteumun fizyolojik salgılanması sırasında bulunanlara benzerdir.

#### Eliminasyon:

İdrarla atılım %95 oranında glikokonjuge metabolitler, özellikle  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -pregnandiol (pregnandiol) şeklinde gözlenir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mikronize progesteronun farmakokinetiği uygulanan dozdan bağımsızdır. Bazı bireyler arası varyasyonlar olmasına rağmen, aynı bireysel farmakokinetik özellikler, pozolojinin



uygun bireysel adaptasyonuna izin vererek ve ilaca öngörülebilir tepkileri göstererek birkaç ay boyunca korunmuştur.

Geriyatrik Populasyon:

Yukarıdaki yetişkinler ile aynıdır.

### **Vajinal:**

#### Emilim:

Oral uygulamayı takiben, mikronize progesteron sindirim sistemi tarafından emilir. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen farmakokinetik çalışmalar, iki adet 100 mg kapsülün (200 mg) oral yoldan verilmesinden sonra plazma progesteron düzeylerinin  $2,2 \pm 1,4$  saatte  $13,8 \text{ ng/ml} \pm 2,9 \text{ ng/ml}$  Cmaks'a ulaştığını göstermiştir. Gözlenen eliminasyon yarı ömrü  $16,8 \pm 2,3$  saattir.

Kişiler arası varyasyonlar olmasına rağmen, bireysel farmakokinetik özellikler, ilaca öngörülebilir tepkileri gösteren birkaç ay boyunca korunmuştur.

Vajinal uygulamayı takiben, mikronize progesteron hızla emilir ve günlük doza bağlı olarak 4-12 ng/ml aralığında stabil plazma seviyelerine oral uygulamaya göre çok daha az denekler arası varyasyon ile ulaşır.

#### Dağılım:

Progesteron, yaklaşık olarak % 96-99 oranında serum proteinlerine, öncelikle serum albumin (% 50 – 54) ve transkörtin (% 43 - 48)'e bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Progesteron esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir.

Oral uygulamayı takiben, ana plazma metabolitleri 20  $\alpha$  hidroksi-  $\Delta$  4  $\alpha$ -prenolon ve 5  $\alpha$ -dihidro-progesterondur. Bazı progesteron metabolitleri safrada atılır ve bunlar dekonjuge edilebilir ve redüksiyon, dehidroksilasyon ve epimerizasyon yoluyla bağırsakta daha fazla metabolize edilebilir. Ana plazma ve idrar metabolitleri, korpus luteumun fizyolojik salgılanması sırasında bulunanlara benzer.

Vajinal uygulamayı takiben, ilk geçiş metabolizmasının olmaması nedeniyle sadece düşük plazma pregnanolon ve 5 $\alpha$ -dihidro-progesteron seviyeleri tespit edilir.

#### Eliminasyon:

Üriner eliminasyon %95 oranında, glükrokonjuge metabolitler, çoğunlukla 3  $\alpha$ , 5  $\beta$ -pregnandiol (pregnandiol) şeklinde gözlenmiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Araşit yağı

Lesitin (soya)

Kapsül:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Gliserin

Titanyum dioksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

30 yumuşak kapsüllük Alu / PVC blister ambalajlar

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

FARMAKO Eczacılık A.Ş

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

209/90

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

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**