

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cyclo-Progynova[®], 0,5 mg/2 mg; 2 mg, obložene tablete

INN: norgestrel/estradiolvalerat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna svetlosmeđa obložena tableta sadrži 0,5 mg norgestrela i 2 mg estradiolvalerata.

Jedna bela obložena tableta sadrži 2 mg estradiolvalerata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svetlosmeđa obložena tableta: laktoza, monohidrat; saharoza.

Bela obložena tableta: laktoza, monohidrat; saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Svetlosmeđa obložena tableta: okrugle obložene tablete svetlosmeđe boje.

Bela obložena tableta: okrugle obložene tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hormonska supstitucionna terapija (HST) za lečenje simptoma nedostatka estrogena u postmenopauzi, kod hipogonadizma, kastracije ili primarne insuficijencije ovarijuma.
- Prevencija osteoporoze kod žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik od budućih fraktura i intoleranciju ili kontraindikacije za primenu ostalih lekova odobrenih za prevenciju osteoporoze (videti takođe odeljak 4.4).
Iskustvo u terapiji žena starijih od 65 godina je ograničeno.
- Terapija primarne ili sekundarne amenoreje.

4.2. Doziranje i način primene

4.2.1 Doziranje

- Kako početi terapiju lekom Cyclo-Progynova:

Pacijentkinje koje još uvek imaju menstruaciju, počinju uzimanje leka 5. dana ciklusa (prvi dan menstrualnog krvarenja = prvi dan ciklusa).

Pacijentkinje sa amenorejom ili veoma neredovnim menstruacijama ili pacijentkinje u postmenopauzi mogu da počnu uzimanje leka Cyclo-Progynova u bilo koje vreme, ukoliko je trudnoća isključena (videti odeljak 4.6).

- **Doziranje**

Jedna bela tableta se uzima svaki dan tokom prvih 11 dana, zatim se uzima svetlo smeđa tableta svaki dan tokom 10 dana. Posle 21 dana uzimanja tableta sledi pauza od 7 dana kada se ne uzimaju tablete.

- **Način primene**

Svaki blister sadrži terapiju za 21 dan. Nakon pauze od 7 dana bez uzimanja tableta, treba započeti novi blister istog dana u nedelji kao i kod prethodnog pakovanja. Tablete treba progutati uz malo tečnosti. Red kojim se uzimaju tablete je na blisteru pokazan strelicama. Kada se počinje ili nastavlja lečenje simptoma postmenopauze, preporučuje se primena najniže efektivne doze u najkraćem mogućem vremenskom periodu (videti takođe odeljak 4.4).

Pored svakog blistera leka Cyclo-Progynova nalazi se i sedam nalepnica koje određuju sedam dana u nedelji. Nalepnicu, koja odgovara prvom danu kada se počinje uzimanje tableta, treba zalepiti na mesto koje je naznačeno na blisteru.

Nije važno u koje vreme u toku dana se uzimaju tablete, ali ih treba uzimati u približno isto vreme svakoga dana.

- **Propuštene tablete**

Ukoliko pacijentkinja zaboravi da uzme tabletu, treba da je uzme što je moguće pre. Ako je prošlo više od 24 sata od uzimanja poslednje tablete, ne treba da uzima dodatnu tabletu. Ako je propustila nekoliko tableta, može se pojaviti krvarenje.

Krvarenje se obično javlja za vreme sedmodnevnog perioda bez tableta, nekoliko dana pošto je uzeta poslednja tableta.

4.2.2 Način primene

Oralna primena.

4.2.3 Dodatne informacije koje se odnose na posebne populacije

Deca i adolescenti

Lek Cyclo-Progynova nije indikovani za primenu kod dece i adolescenata.

Upotreba u starijem životnom dobu

Iskustvo sa primenom leka Cyclo-Progynova kod žena starijih od 65 godina je ograničeno. Za detaljne primene kod žena od 65 godina ili starijih, videti odeljak 4.4.

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Cyclo-Progynova nije posebno ispitivan kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije jetre. Lek Cyclo-Progynova je kontraindikovani kod žena sa teškim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Cyclo-Progynova nije posebno ispitivan kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na to da je potrebno prilagođavanje doze leka Cyclo-Progynova u ovoj populaciji pacijenata.

4.3. Kontraindikacije

- Postojeći ili suspektan karcinom dojke; karcinom dojke u anamnezi.
- Postojeći ili suspektni estrogen zavisni maligni tumori (npr. karcinom endometrijuma).
- Vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka.

- Hiperplazija endometrijuma koja nije lečena.
- Ranija ili aktuelna venska tromboembolija (tromboza dubokih vena, plućna embolija).
- Poznati trombofilijски poremećaji (npr. deficijencija proteina C, proteina S, antitrombina, videti odeljak 4.4).
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolija (npr. angina pektoris, infarkt miokarda).
- Akutno oboljenje jetre ili ranije oboljenje jetre, sve dok se vrednosti testova funkcije jetre ne vrate na normalne vrednosti.
- Porfirija.
- Preosetljivost na neku od aktivnih supstanci ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća i laktacija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U lečenju postmenopauzalnih simptoma, hormonska supstituciona terapija (HST) se sme započeti samo kod simptoma koji štetno utiču na kvalitet života. U svim slučajevima, treba pažljivo da se proceni odnos koristi i rizika, najmanje jednom godišnje, a HST treba nastaviti sve dok korist za pacijentkinju prevazilazi mogući rizik.

Dokazi povezani sa rizicima udruženim sa primenom HST u terapiji prevremene menopauze, su ograničeni. Međutim, usled niskog nivoa apsolutnog rizika kod mlađih žena, odnos koristi i rizika za ove žene može biti povoljniji nego kod starijih žena.

Lekarski pregledi / praćenje

Pre početka primene hormonske supstitucione terapije (HST) ili ponovnog uvođenja HST nakon pauze, treba uzeti kompletnu ličnu i porodičnu anamnezu. Klinički pregled (uključujući ginekološki pregled i mamografiju) treba sprovesti na osnovu istorije bolesti, kontraindikacija i mera opreza vezanih za primenu. Za vreme lečenja, preporučuju se periodične kontrole, a učestalost i priroda pregleda se prilagođava svakoj ženi ponaosob. Pacijentkinje treba uputiti da svaku promenu na svojim dojčkama prijave svom lekaru ili medicinskoj sestri (videti „Karcinom dojke” u daljem tekstu ovog *Sažetka karakteristika leka*).

Ispitivanja, uključujući i odgovarajuća snimanja kao što je mamografija, kod žena koje su dobrog zdravstvenog stanja treba sprovesti u skladu sa trenutno prihvaćenom praksom praćenja pacijentkinja, i prilagoditi ih kliničkim potrebama svake osobe.

Stanja koja zahtevaju nadzor

Ako postoji bilo koje od sledećih stanja, ako se to stanje ranije pojavljivalo ili pogoršavalo tokom trudnoće ili prethodne hormonske terapije, pacijentkinju treba pažljivije pratiti. Treba uzeti u obzir da ova stanja mogu opet da se jave ili pogoršaju tokom terapije lekom Cyclo-Progynova, posebno u slučaju:

- lejomijoma materice (fibroidi materice) ili endometrioze
- faktora rizika za tromboembolijske poremećaje (videti u daljem tekstu)
- faktora rizika za estrogen zavisne tumore (npr. karcinom dojke krvnih srodnika prvog kolena
- hipertenzije
- oboljenja jetre (npr. adenom jetre)
- dijabetes melitusa, sa ili bez vaskularnih simptoma
- holelitijaze
- migrene ili (teške) glavobolje
- sistemskog eritemskog lupusa
- ranijeg prisustva hiperplazije endometrijuma (videti u daljem tekstu)

- epilepsije
- astme
- otoskleroze
- *chorea minor*

Razlozi za trenutni prekid terapije:

Hormonsku supstitucionu terapiju treba odmah prekinuti ako se otkrije postojanje kontraindikacija ili u sledećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajano povećanje arterijskog krvnog pritiska
- migrenozne glavobolje koje se javljaju prvi put
- trudnoća.

Hiperplazija i karcinom endometrijuma

Kod žena sa intaktnim uterusom rizik za nastanak hiperplazije endometrijuma i karcinoma je povećan ako se koriste samo estrogeni u dužem periodu. Povećan rizik za nastanak karcinoma endometrijuma, prijavljen kod korisnica estrogenih preparata, je viši 2-12 puta u poređenju sa rizikom kod žena koje ih ne koriste, a zavisi od dužine terapije i doze estrogena (videti odeljak 4.8). Nakon obustavljanja terapije, rizik ostaje povišen tokom najmanje 10 godina.

Preparati sa cikličnim kombinacijama estrogena i progestagena, najmanje 10 dana mesečno tokom 28-dnevnog ciklusa ili kontinuirana terapija lekovima koji sadrže kombinaciju estrogena i progestagena kod žena kod kojih nije izvršena histerektomija, štite od povećanog rizika udruženog sa primenom lekova koji sadrže samo estrogen.

Epizode probojnih i tačkastih krvarenja se mogu javiti tokom prvih meseci terapije. Ako se epizode probojnih i tačkastih krvarenja prvi put pojave nakon duže primene ili traju i nakon prekida terapije, treba uraditi dodatna ispitivanja. Ova ispitivanja mogu obuhvatiti biopsiju endometrijuma, kako bi se isključilo postojanje malignog tumora.

Karcinom dojke

Svi dostupni podaci ukazuju na povećan rizik od karcinoma dojke kod pacijentkinja koje uzimaju kombinovanu estrogeno-progestagensku HST, a moguće takođe kod primene samo estrogenske HST. Ovaj rizik zavisi od dužine primene.

Kombinovana estrogeno-progestagenska terapija

Randomizovana, placebom kontrolisana studija (nazvana *Women's Health Initiative Study* - WHI), kao i epidemiološke studije, dosledno pokazuju povećan rizik od karcinoma dojke kod žena koje primenjuju kombinovanu estrogeno-progestagensku HST. Povećan rizik je očigledan nakon približno 3 godine primene (videti odeljak 4.8).

Terapija lekovima koji sadrže samo estrogen

WHI studija nije našla povećanje rizika za nastanak karcinoma dojke kod žena kod kojih je urađena histerektomija, a koje su koristile samo estrogensku HST. Većina opservacionih studija je pokazala neznatno povećan rizik za dijagnostikovanje karcinoma dojke. Rizik je značajno niži nego kod korisnica kombinacije estrogen-progestagen (videti odeljak 4.8).

Povećan rizik je očigledan nakon nekoliko godina primene, ali se vraća na početne vrednosti tokom nekoliko (maksimalno pet) godina nakon prekida terapije.

Korišćenje HST, posebno estrogen-progestagen kombinacije, povećava gustinu na mamografskim prikazima, što može ometati dijagnostikovanje karcinoma dojke.

Karcinom jajnika

Karcinom jajnika se mnogo ređe javlja od karcinoma dojke. Epidemiološki podaci, prikupljeni iz velike meta analize, ukazuju na blago povećan rizik kod žena koje uzimaju samo estrogen ili kombinovanu estrogensko-progestagensku HST. Ovaj rizik postaje uočljiv nakon 5 godina korišćenja i postepeno se smanjuje nakon prekida terapije. Neke studije, uključujući WHI studiju, ukazuju da korišćenje estrogensko-progestagenske HST može biti udruženo sa istim ili malo nižim rizikom (videti odeljak 4.8).

Venska tromboembolija

Hormonska supstituciona terapija je bila povezana sa 1,3-3 puta većim rizikom za pojavu venske tromboembolije (VTE), tj. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Ovaj rizik je viši tokom prve godine primene HST nego u narednom periodu primene (videti odeljak 4.8).

Rizik od VTE je viši u slučaju postojanja trombofilijskih poremećaja, a HST može pogoršati ovaj rizik. Iz tog razloga je upotreba HST kontraindikovana kod ovih pacijentkinja (videti odeljak 4.3).

Opšte poznati faktori rizika za VTE su: korišćenje estrogena, starije životno doba, velike hirurške intervencije, produžena imobilizacija, gojaznost (BMI >30 kg/m²), trudnoća/postpartalni period, sistemski eritemski lupus (SLE) i karcinom. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena kod VTE.

Kao i kod svih postoperativnih pacijenata, treba razmotriti primenu profilaktičkih mera da bi se sprečila pojava VTE nakon hirurških intervencija. U slučaju elektivnih hirurških intervencija, koje će biti praćene produženom imobilizacijom, preporučuje se obustava primene HST 4 do 6 nedelja pre operacije. Terapiju ne treba uvoditi dok pacijentkinja ne postane ponovo potpuno pokretna.

Kod pacijentkinja koje nemaju VTE u anamnezi, ali imaju rođaka u prvoj liniji srodstva koji je u mladosti imao trombozu, indikovano je skrining nakon detaljnog informisanja pacijentkinja o ograničenjima ovakve vrste skrininga (omogućava da se utvrde samo neki od poremećaja trombofilije). Primena HST je kontraindikovana ako se osim postojanja tromboze u porodici utvrdi i postojanje trombofilije, ili ako postoji „težak” poremećaj (npr. deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C, ili kombinacija nekoliko poremećaja).

Kod pacijentkinja koje već primaju antikoagulantnu terapiju, odnos korist/rizik za primenu HST treba pažljivo razmotriti.

Ako se tokom terapije razvije VTE, terapija se mora odmah obustaviti. Pacijentkinje treba uputiti da se odmah jave svom lekaru ako nastanu simptomi koji ukazuju na tromboembolijsko stanje (na primer: bolni otok noge, iznenadni bol u grudima, otežano disanje).

Kod žena koje imaju nekoliko faktora rizika ili veoma ozbiljan faktor rizika, treba imati na umu mogućnost sinergijskog povećanja rizika za nastanak tromboze. Ovaj povećani rizik može biti veći od zbira rizika koji se odnose na različite faktore kada se uzmu pojedinačno. HST se ne sme propisivati ako je odnos korist/rizik negativan.

Koronarna bolest

Nema dokaza iz randomizovanih, kontrolisanih studija o zaštitnom dejstvu protiv infarkta miokarda kod žena sa ili bez prethodne koronarne bolesti koje su primale estrogensko-progestagensku ili samo estrogensku HST.

Kombinovana estrogensko-progestagenska terapija

Relativni rizik od koronarne bolesti je blago povišen tokom primene estrogensko-progestagenske HST. S obzirom na to da je početni apsolutni rizik od koronarne bolesti izrazito zavisao od životne dobi, broj dodatnih slučajeva koronarne bolesti usled primene estrogensko-progestagenske HST je veoma nizak kod zdravih žena koje su nedavno ušle u menopauzu. Međutim, ovaj broj raste sa starenjem.

Terapija samo estrogenom

Podaci dobijeni iz randomizovanih, kontrolisanih studija nisu ukazali na povećan rizik od koronarne bolesti kod žena kod kojih je izvršena histerektomija, a koje koriste samo estrogensku terapiju.

Ishemijski moždani udar

Kombinovana estrogensko-progestagenska i samo estrogenska terapija su udružene sa 1-1,5 puta većim rizikom od nastanka ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne menja sa godinama starosti, ili vremenom proteklim nakon menopauze. Međutim, kako je početni apsolutni rizik od moždanog udara izrazito zavisao od godina starosti, ukupni rizik od moždanog udara kod korisnica HST raste sa godinama starosti (videti odeljak 4.8).

Ostala stanja

- Estrogeni mogu izazvati zadržavanje vode. Zbog toga pacijentkinje sa poremećajem srčane ili bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti.
- Žene sa postojećom hipertrigliceridemijom treba pažljivo pratiti dok uzimaju HST, jer je bilo retkih slučajeva velikog povećanja vrednosti triglicerida u plazmi, koje je vodilo do pankreatitisa kod žena koje su koristile estrogene.
- Estrogeni izazivaju povećanje koncentracije globulina koji vezuje hormone štitaste žlezde (engl. *thyroid binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanja ukupne vrednosti hormona štitaste žlezde u cirkulaciji, što je izmereno jodom vezanim za proteine (engl. *protein-bound iodine*, PBI), koncentracije T4 (mereno metodom kolone ili radioimunološkim testom) ili koncentracije T3 (mereno radioimunološkim testom). Vezivanje T3 za smolu (jonska izmena) je smanjeno usled povećanja koncentracija TGB. Koncentracije slobodnog T3 i T4 ostaju nepromenjene. Mogu biti povišene koncentracije drugih vezujućih proteina u serumu, npr. globulina koji vezuje kortikosteroide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) što dovodi do povećanja koncentracije kortikosteroida ili globulina koji vezuje polne hormone (engl. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), što dovodi do povećanja koncentracije cirkulišućih kortikosteroida, odnosno polnih steroida. Koncentracije slobodnih, biološki aktivnih hormona ostaju nepromenjene. Ostali proteini u plazmi mogu biti povećani (angiotenzinogen/supstrat za renin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).
- Primena HST ne poboljšava kognitivne funkcije. Postoje određeni dokazi povećanog rizika za nastanak demencije kod žena koje su počele da primenjuju kontinuiranu kombinovanu HST ili samo estrogensku HST nakon 65. godine.

- Poznato je da estrogene povećavaju sklonost ka formiranju žučnog kamena. Neke žene imaju predispoziciju da razviju poremećaje funkcije žučne kese tokom korišćenja terapije estrogenom.
- Hloazma se povremeno javlja, uglavnom kod žena koje su razvijale takav poremećaj u trudnoći. Žene koje su sklone hloazmi treba da izbegavaju izlaganje suncu i UV zračenju tokom uzimanja HST.

Cyclo-Progynova ne može pružiti kontraceptivnu zaštitu.

Žene u reproduktivnom periodu koje ne žele da rađaju treba da koriste nehormonske metode kontracepcije (što isključuje metodu računanja plodnih dana Knaus-Ogino i metodu merenja bazalne temperature).

Što je trajanje terapije duže, češći je izostanak krvarenja tokom perioda kada se ne uzimaju tablete. Ukoliko postoji rizik da je pacijentkinja trudna, terapiju treba obustaviti dok se ne isključi postojanje trudnoće.

Pre početka terapije sekundarne amenoreje lekom Cyclo-Progynova, treba isključiti adenom hipofize koji sekretuje prolaktin, jer se prema sadašnjim naučnim saznanjima ne može isključiti mogućnost razvoja makroadenoma pod uticajem relativno visokih doza estrogena.

Nakon povlačenja simptoma virusnog hepatitisa, treba dozvoliti da protekne period od oko 6 meseci pre nego što se primeni lek kao što je Cyclo-Progynova.

Kod žena sa naslednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

Svaka obložena tableta sadrži laktozu i saharozu. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, intolerancije na fruktozu, nedostatkom laktaze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaze-izomaltaze ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Napomena: Kako bi se identifikovale potencijalne interakcije potrebno je pogledati *Sažetak karakteristika leka/lekova* koji se primenjuju istovremeno.

- Uticaj drugih lekova na lek Cyclo-Progynova

Supstance koje povećavaju klirens spolnih hormona (indukcijom enzima smanjuju efikasnost HST):

Metabolizam estrogena (i progestagena) se može povećati istovremenom primenom supstanci koje indukuju enzime koji metabolišu lekove, posebno enzime citohroma P450, kao što su antiepileptici (npr. barbiturati, fenitoin, primidon, karbamazepin) i antiinfektivni lekovi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), a verovatno i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat i proizvodi koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*).

Sa kliničke tačke gledišta, povećanje metabolizma estrogena i progestagena može dovesti do smanjenog efekta i promena profila krvarenja iz uterusa.

Indukcija enzima se može zapaziti već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima se obično zapaža u periodu od nekoliko nedelja. Po prekidu terapije, indukcija enzima može trajati oko 4 nedelje.

Supstance koje imaju promenljiv uticaj na klirens polnih hormona:

Kada se primenjuju istovremeno sa polnim hormonima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaza i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena (ili progestagena ili oba) u plazmi. Ukupan efekat tih promena u nekim slučajevima može biti klinički značajan. Prema tome, kako bi se identifikovale potencijalne interakcije i preporuke u vezi sa propisivanjem istovremene terapije, potrebno je konsultovati *Sažetak karakteristika leka* za anti-HIV/HCV lekove.

Supstance koje smanjuju klirens polnih hormona (inhibitori enzima):

Jaki ili umereni inhibitori citohroma P3A4 kao što su antimikotici derivati azola (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpfruta, mogu izazvati povećanje koncentracije estrogena, progestagena ili oba u plazmi.

U retkim slučajevima, sniženje nivoa estrogena je zabeleženo tokom istovremene primene određenih antibiotika (npr. penicilini i tetraciklin).

Supstance koje podležu značajnoj konjugaciji (npr. paracetamol) mogu povećati bioraspoloživost estradiola prilikom resorpcije, putem kompetitivne inhibicije sistema konjugacije.

U individualnim slučajevima se može promeniti potreba za oralnim antidijabeticima ili insulinom, u zavisnosti od efekta na toleranciju glukoze.

Može biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa.

- Ostali oblici interakcija

Laboratorijska ispitivanja

Primena polnih hormona može uticati na rezultate određenih laboratorijskih ispitivanja, uključujući bihemijske parametre funkcije jetre, tiroidne žlezde, nadbubrežne žlezde i funkcije bubrega, nivoa proteina (nosača) u plazmi kao što su globulin koji vezuje kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Ove promene se obično kreću u opsegu normalnih laboratorijskih vrednosti. Za više informacija videti odeljak 4.4 „Ostala stanja”.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Cyclo-Progynova je kontraindikovano tokom trudnoće. Ako žena zatrudni dok uzima lek Cyclo-Progynova, terapiju treba odmah obustaviti.

Dostupni klinički podaci iz ograničenog broja slučajeva izloženosti tokom trudnoće ukazuju da norgestrel nema štetno dejstvo na fetus.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških studija, koji se odnose na procenu efekata kod nenamerne fetalne izloženosti kombinacijama estrogen-progestagen, ukazuju da nema teratogenih ili fetotoksičnih dejstava.

Dojenje

Lek Cyclo-Progynova je kontraindikovano tokom dojenja. Male količine polnih hormona se mogu izlučivati u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan. Kod korisnika leka Cyclo-Progynova nije zapažen uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Među neželjenim dejstvima koja su udružena sa primenom HST, najozbiljnija su opisana u odeljku 4.4 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.*

Ostala neželjena dejstva prijavljena od strane korisnika HST (postmarketinški podaci):

Klasa sistema organa	Česta (≥1/100 do <1/10)	Povremena (≥1/1000 do <1/100)	Retka (≥1/10000 do <1/1000)
Poremećaji imunskog sistema		reakcije preosetljivosti	
Poremećaji metabolizma i ishrane	povećanje ili smanjenje telesne mase		
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje	anksioznost, smanjenje ili povećanje libida
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vertoglavica	migrena
Poremećaji oka		poremećaji vida	intolerancija kontaktnih sočiva
Kardiološki poremećaji		palpitacije	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, bol u stomaku	dispepsija	nadutost povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip po koži, svrab	nodozni eritem, urtikarija	hirzutizam, akne
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			grčevi u mišićima
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	uterina/vaginalna krvavljenja, uključujući tačkasta (neredovno krvavljenje koje se obično povlači nastavkom terapije)	bol u dojkama ili osetljivost dojki	dismenoreja, vaginalni iscedak, premenstrualni sindrom, uvećanje dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		edem	iscrpljenost

Za opis određenog neželjenog dejstva je korišćen najprikladniji MedDRA termin. Čak i kada to nije pomenuto, treba uzeti u obzir sinonime i slične poremećaje.

Rizik od karcinoma dojke

Dokumentovano je da žene koje koriste kombinovanu estrogensko-progestagensku HST tokom više od 5 godina udvostručuju rizik da im bude dijagnostikovano karcinom dojke. Kod korisnica samo estrogenske terapije povećanje rizika je značajno niže nego kod korisnica kombinacija estrogena i progestagena. Nivo rizika zavisi od dužine primene (videti odeljak 4.4).

Rezultati najvećeg randomizovanog, placebo kontrolisanog ispitivanja (WHI studija) i najveće epidemiološke studije (Million Women Study, MWS) prikazani su u nastavku.

Million Women Study (MWS) – procenjeni dodatni rizik od nastanka karcinoma dojke nakon 5 godina primene			
Godine starosti (raspon)	Broj dodatnih slučajeva na 1000 žena koje nikada nisu koristile HST u periodu preko 5 godina^a	Odnos rizika i 95% interval pouzdanosti (CI)^b	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje koriste HST tokom perioda od preko 5 godina (95% CI)
Samo estrogenska HST			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Kombinovana estrogensko-progestagenska HST			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

^a osnovna stopa incidence u razvijenim zemljama

^b ukupni odnos rizika. Odnos rizika nije konstantan, raste sa povećanjem dužine primene.

Napomena: kako se incidenca karcinoma dojke razlikuje u zavisnosti od zemlje do zemlje u okviru EU, i broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke se takođe menja proporcionalno.

WHI studije u SAD – dodatni rizik za nastanak karcinoma dojke nakon 5 godina primene			
Godine starosti (raspon)	Incidencija na 1000 žena u placebo grupi u periodu preko 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST tokom perioda od preko 5 godina (95% CI)
Samo konjugovani konjski estrogen (CEE) HST			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^a
CEE + MPA (medroksiprogesteronacetat) estrogen-progestogen HST^b			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

^a WHI studija kod žena bez uterus, kod kojih nije primećen povećan rizik od nastanka karcinoma dojke.

^b Kada je analiza ograničena na žene koje nisu koristile HST pre studije, nije bilo očiglednog povećanja rizika tokom prvih 5 godina terapije: nakon 5 godina rizik je bio veći nego u grupi koja nije koristila terapiju.

Rizik za nastanak karcinoma endometrijuma

Žene u postmenopauzi koje imaju uterus

Rizik od nastanka karcinoma endometrijuma kod žena sa uterusom koje ne koriste HST je oko 5 na svakih 1000 žena. Kod žena koje imaju uterus, primena samo estrogenske HST se ne preporučuje jer ona povećava rizik za nastanak karcinoma endometrijuma (videti odeljak 4.4).

Zavisno od dužine primene i primenjene doze samo estrogenske HST, povećan rizik za karcinom endometrijuma u epidemiološkim studijama je rastao od 5 do 55 dodatnih slučajeva na svakih 1000 žena, starosti između 50 i 65 godina.

Dodavanje progestagena terapiji koja sadrži samo estrogen tokom najmanje 10 dana u ciklusu može sprečiti ovaj povećan rizik. U MWS studiji (*Million Women Study*) pet godina korišćenja kombinovane (sekvencijelne ili kontinuirane) HST nije povećavalo rizik od pojave karcinoma endometrijuma (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom ovarijuma

Primena samo estrogenske ili kombinovane estrogensko-progestagenske HST bila je povezana sa blago povećanim rizikom od dijagnostikovanja karcinoma ovarijuma (videti odeljak 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološke studije pokazala je povećani rizik od karcinoma ovarijuma kod žena koje trenutno koriste HST u poređenju sa ženama koje nikad nisu koristile HST (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Kod žena starosti 50-54 godine koje primaju HST tokom perioda od 5 godina, ovo dovodi do oko 1 dodatnog slučaja na 2000 korisnica. Kod žena starosti između 50 i 54 godine, a koje ne uzimaju HST, kod oko 2 na 2000 žena će biti dijagnostikovani karcinom jajnika u toku perioda od 5 godina.

Rizik od nastanka venske tromboembolije

HST je povezana sa 1,3-3 puta povećanim relativnim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE), tj. tromboze dubokih vena ili plućne embolije. Rizik od pojava ovakvih događaja je veći u prvoj godini primene HST (videti odeljak 4.4). U nastavku su prikazani rezultati WHI studije:

WHI studije – dodatni rizik od nastanka VTE tokom 5 godina primene			
Godine starosti (raspon)	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi tokom 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST
Oralna samo estrogenska HST^a			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Oralna kombinovana estrogensko-progestagenska HST			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1-13)

^aStudija sprovedena na ženama bez uterusa.

Rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija

Rizik od nastanka oboljenja koronarnih arterija je blago povećan kod korisnica kombinovane estrogensko-progestagenske HST, a koje su starije od 60 godina (videti odeljak 4.4).

Rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara

Primena samo estrogenske i kombinovane estrogensko-progestagenske terapije se povezuje sa do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od nastanka ishemijskog moždanog udara. Rizik pojave hemoragijskog moždanog udara nije povećan tokom primene HST.

Ovaj relativni rizik zavisi od godina starosti ili dužine primene, međutim pošto osnovni rizik veoma zavisi od godina starosti, rizik od pojave moždanog udara kod žena koje koriste HST se generalno povećava sa godinama starosti, videti odeljak 4.4.

Kombinovane WHI studije - dodatni rizik pojave ishemijskog moždanog udara^a tokom 5 godina primene			
Godine starosti (raspon)	Incidenca na 1000 žena u placebo grupi tokom 5 godina	Odnos rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HST tokom 5 godina
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

^aNije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljene su i druge neželjene reakcije povezane sa kombinovanom terapijom estrogenima i progestagenima:

- Poremećaji žučnih puteva
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: hloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura.
- Moguća pojava demencije posle 65-te godine života (videti odeljak 4.4).
- Kod žena sa hereditarnim angioedemom, egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može izazvati mučninu, povraćanje, i kod nekih žena, probojno krvarenje. Nema specifičnog antidota i treba primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: progestageni i estrogeni u kombinaciji

ATC kod: G03FB01

- **Estradiolvalerat**

Aktivna supstanca je estradiolvalerat, proizvod sinteze 17 β-estradiola, hemijski i biološki identičan endogenom humanom estradiolu. On je zamena za nedostatak stvaranja estrogena kod žena u postmenopauzi i ublažava simptome menopauze. Estrogen sprečava gubitak koštane mase usled menopauze i ooforektomije.

- **Norgestrel / Levonorgestrel**

Aktivna supstanca norgestrel/levonorgestrel je sintetski progestagen. Estrogeni stimulišu proliferaciju endometrijuma, povećavaju rizik od endometrijalne hiperplazije i karcinoma kada se ne kombinuju sa progestagenima. Dodatak progestagena u većoj meri smanjuje rizik izazvan estrogenima kod žena sa uterusom.

Zbog svog sastava i cikličnog režima primene, lek Cyclo-Progynova, obuhvata monofazni estrogen tokom 11 dana, kombinaciju estrogen-progestagena tokom 10 dana i period bez uzimanja leka od 7 dana, tako da se kod žena sa intaktnim uterusom koje lek uzimaju redovno uspostavlja menstrualni ciklus.

Ovulacija nije sprečena tokom korišćenja leka Cyclo-Progynova koji ima slab uticaj na endogeno stvaranje hormona. Lek se može primenjivati kod mladih žena za uspostavljanje regularnog ciklusa, a takođe i za lečenje neredovnih menstrualnih ciklusa kod žena u perimenopauzi.

Informacije dobijene iz kliničkih studija

- Ublažavanje simptoma nedostatka estrogena

- Tokom menopauze, postepena redukcija i na kraju prestanak ovarijalne sekrecije estradiola mogu dovesti do nestabilnosti u regulaciji telesne temperature, izazivajući talase vrućine zajedno sa poremećajem spavanja i prekomernim znojenjem. Povoljno se može uticati na znakove involucije kože i sluzokoža (posebno urogenitalne regije). Ostali menopauzalni simptomi, manje specifični ali često prijavljivani obuhvataju: anginozni bol, palpitacije, iritabilnost, nervozu, nedostatak energije, teškoće u koncentraciji, gubitak pamćenja, smanjen libido i bolove u zglobovima i mišićima. HST ublažava veliki broj ovih simptoma povezanih sa nedostatkom estradiola kod žena u menopauzi.
- HST ima pozitivno dejstvo na sadržaj kolagena u koži i na debljinu kože, a može usporiti i nastanak bora.
- Ublažavanje menopauzalnih simptoma se postiže već od prvih nedelja terapije.
- Kombinacija progestagena sa estrogenom u supstitucionoj terapiji tokom najmanje 10 dana po ciklusu, kao što je to u leku Cyclo-Progynova, smanjuje rizik od hiperplazije endometrijuma i udruženi rizik od nastanka adenokarcinoma kod žena sa uterusom. Nema pokazatelja da kombinacija progestagena sa estrogenom supstitucionom terapijom menja efikasnost estrogena u njegovim odobrenim indikacijama.

- Prevenirica osteoporoze

- Nedostatak estrogena zapažen tokom menopauze je udružen sa povećanim remodelovanjem kosti i gubitkom koštane mase. HST smanjuje resorpciju kosti i odlaže ili zaustavlja gubitak koštane mase usled menopauze. Nema dokaza da HST obnavlja premenopauzalnu koštanu masu.
- Efekat koji proizvodi estrogen na mineralnu gustinu kosti je dozno zavistan. Zaštita traje sve dok se primenjuje terapija. Nakon obustavljanja HST, koštana masa se gubi sličnom brzinom koja je zapažena kod žena koje nisu lečene.
- Podaci dobijeni iz WHI studije i meta analiza pokazuju da korišćenje HST, samo estrogena ili kombinacije estrogen-progestagena - kada se primeni ženi koja je dobrog zdravlja – smanjuje rizik od frakture kuka, vertebralnih fraktura i ostalih osteoporotičnih fraktura. HST može takođe sprečiti frakture kod žena sa niskom gustinom kosti i/ili postojećom osteoporozom, ali su dokazi koji podržavaju ovo dejstvo ograničeni.

Opservacione studije i WHI studija, sa kombinacijom konjugovanih konjskih estrogena (CEE) i medroksiprogesteron acetata (MPA), ukazuju na smanjenje morbiditeta povezanog sa karcinomom kolona

kod žena u menopauzi koje koriste HST. WHI studija primene samo CEE nije zabeležila smanjenje tog rizika. Nije poznato da li bi ovi rezultati mogli da se prošire i na ostale HST lekove.

5.2. Farmakokinetički podaci

- Estradiolvalerat

Resorpcija

Estradiolvalerat se brzo i potpuno resorbuje. Tokom resorpcije i prvog prolaza kroz jetru, steroidni estar se cepa na estradiol i valerijansku kiselinu. Istovremeno, estradiol podleže obimnom metaboličkom procesu i prelazi u estron, estriol i estron-sulfat. Nakon oralno uzetog estradiolvalerata, samo oko 3 % estradiola postaje bioraspoloživo. Hrana ne utiče na bioraspoloživost estradiola.

Distribucija

Maksimalne koncentracije estradiola u serumu od oko 30 pikograma/mL se najčešće postižu između 4-9 sati po uzimanju tablete. Nivo estradiola u serumu smanjuje se na nivo od oko 15 pikograma/mL, 24 sata posle uzimanja tablete.

Estradiol se vezuje za albumine i globulin za vezivanje polnih hormona (SHBG). Vezivanje za SHBG je manje nego kod levonorgestrela. Slobodna frakcija estradiola u serumu iznosi 1-1,5%, a frakcija vezanog za SHBG varira između 30-40%.

Prividni volumen distribucije estradiola posle jednokratnog intravenskog davanja je oko 1 L/kg.

Biotransformacija

Posle cepanja estra egzogenog estradiolvalerata, dalji metabolizam leka prati iste metaboličke puteve kao i metabolizam endogenog estradiola. Estradiol se u najvećoj meri metaboliše u jetri ali i van nje, na primer u crevima, bubrezima, skeletnim mišićima i ciljnim organima. Ovi procesi podrazumevaju stvaranje estrona, estriola, kateholestrogena i sulfata, kao i konjugata glukuronida ovih jedinjenja, koji svi imaju manju estrogenu aktivnost ili je čak ne poseduju.

Eliminacija

Ukupni serumski klirens estradiola posle pojedinačne intravenske primene, pokazuje veliku varijabilnost u rasponu od 10-30 mL/min/kg. Jedan deo metabolita estradiola se izlučuje u žuč i podleže tzv. enterohepatičkoj cirkulaciji.

Krajnji metaboliti estradiola se uglavnom izlučuju urinom u obliku sulfata i glukuronida.

Stanje ravnoteže

U poređenju sa pojedinačnom dozom, nakon primene višestrukih doza nivo estradiola u serumu je otprilike dva puta viši. Uopšteno, koncentracija estradiola varira između 30 (minimalni nivo) i 60 pikograma/mL (maksimalni nivo). Estron, kao metabolit manje estrogene aktivnosti, dostiže oko 8 puta više koncentracije u serumu, a estron sulfat dostiže oko 150 puta više koncentracije. Po prestanku terapije lekom Cyclo-Progynova, nivoi estradiola i estrona se nakon 2-3 dana vraćaju na vrednosti koje su imali pre terapije. Nema velike razlike u nivoima estrogena između faza terapije samo estradiolvaleratom i terapije kombinacijom estradiolvalerata sa norgestrelom.

- Norgestrel

Resorpcija

Posle oralne primene, norgestrel se brzo i potpuno resorbuje. Aktivna komponenta racemata norgestrela je levonorgestrel, koji je potpuno bioraspoloživ iz racemata i iznosi otprilike polovinu doze norgestrela.

Distribucija

U proseku se 1-1,5 sat nakon pojedinačne oralno primenjene doze leka Cyclo-Progynova već postignu maksimalne koncentracije levonorgestrela u serumu od 7-8 nanograma/mL. Nakon toga, nivoi levonorgestrela u plazmi opadaju dvofazno, sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 27 sati i dostižu minimalnu koncentraciju od oko 1 nanograma/mL 24 sata nakon primene.

Levonorgestrel se vezuje za albumin u serumu i SHBG. Samo oko 1-1,5% ukupne koncentracije levonorgestrela u serumu nije vezano za proteine plazme. Relativne frakcije slobodnog levonorgestrela (koji nije vezan za albumine i SHBG) izrazito zavise od koncentracije SHBG u serumu. Posle indukcije vezujućih proteina, frakcija vezana za SHBG raste kao slobodna frakcija, a vezana za albumine opada. Koncentracije SHBG u serumu dostižu najviši nivo na kraju estrogenske monofaze u ciklusu terapije lekom Cyclo-Progynova, nakon čega, na kraju kombinovane faze, opadaju do najnižeg nivoa.

Prema tome, slobodne frakcije levonorgestrela čine oko 1% na početku i oko 1,5 % na kraju kombinovane faze. Odgovarajuće frakcije levonorgestrela koje se vezuju za SHBG čine 70% i 65%.

Biotransformacija

Norgestrel se kompletno metaboliše. Biotransformacija aktivne supstance levonorgestrela se dalje odvija poznatim putevima metabolizma steroida. Nisu poznati farmakološki aktivni metaboliti.

Eliminacija

Ukupni klirens levonorgestrela iz seruma je 1 mL/min/kg.

Sa poluvremenom eliminacije od 1 dana, približno isti odnos metabolita norgestrela se izlučuje urinom i putem žuči.

Stanje ravnoteže

Na osnovu poluvremena eliminacije levonorgestrela u serumu, može se očekivati nakupljanje aktivne supstance. Stoga se nakon ponovljene primene može uočiti povećanje nivoa od oko 1 nanogram/mL. Međutim, zbog istovremenih izmena u kapacitetu vezujućih proteina za vreme terapije (sniženje koncentracije SHBG), površina ispod krive „nivo levonorgestrela u serumu/vreme“ se ne razlikuje značajno na početku i na kraju desetodnevne terapije sa kombinacijom estrogen/ progestagen. Stoga, nije primećeno nakupljanje levonorgestrela u serumu posle ponovljene primene leka Cyclo-Progynova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

- Karcinogenost

Rezultati studija toksičnosti sa ponovljenim dozama dve aktivne supstance, ne ukazuju na posebni rizik nastajanja tumora kod ljudi.

Međutim, treba imati na umu da polni hormoni mogu da izazovu rast određenih hormon-zavisnih tkiva i tumora.

- Embriotoksičnost/teratogenost

Studije reproduktivne toksičnosti sa levonorgestrelom (LNG) nisu pokazale teratogeni potencijal kao ni bilo kakav rizik virilizacije ženskih fetusa zbog delimično androgenih dejstava LNG pri terapijskim dozama. Međutim, trudnoća je kontraindikacija za upotrebu leka Cyclo-Progynova.

Pošto se uzimanjem estradiolvalerata ne postižu nefiziološke koncentracije estradiola u serumu, nema ni podataka o rizicima po fetus od strane ove komponente leka.

- Mutagenost

In *vitro* i *in vivo* studije sa 17 β -estradiolom ili sa LNG (što je farmakološki aktivni enantiomer norgestrela) pokazale su da nema mutagenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Svetlosmeđa obložena tableta:

laktoza, monohidrat

skrob, kukuruzni

povidon 25

talk

magnezijum-stearat

saharoza

povidon 90

makrogol 6000

kalcijum-karbonat

montanglikol vosak

glicerol 85%

titan-dioksid

gvožđe(III)-oksid, žuti

gvožđe(III)-oksid, crveni

Bela obložena tableta:

laktoza, monohidrat

skrob, kukuruzni

povidon 25

talk

magnezijum-stearat

saharoza

povidon 90

makrogol 6000

kalcijum-karbonat

montanglikol vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Cyclo-Progynova ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Al/PVC/PVDC blister od providne polivinil-hloridne folije sa zalepljenom aluminijumskom folijom preko koji sadrži 11 belih i 10 svetlosmeđih obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 21 obložena tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O, BEOGRAD

Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03741-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.07.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.