

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Cyclo-Progynova® / Цикло-Прогинова®

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

11 бели обложени таблети, секоја содржи: естрадиол валерат 2 mg.

10 светло кафеави обложени таблети, од кои секоја содржи: естрадиол валерат 2 mg, норгестрел 0,5 mg.

Експципиенси со познат ефект:

Една бела обложена таблета содржи: лактоза монохидрат (46,2 mg) и сахароза (34.0 mg).

Една светло кафена обложена таблета содржи: лактоза монохидрат (45,7 mg) и сахароза (33,4 mg).

За целосна листа на експципиенси, погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Хормонална заместителна терапија (ХЗТ) за симптоми на дефицит на естроген кај жени во постменопауза, кај хипогонадизам, кастрација или примарна оваријална инсуфициенција.
- Превенција од остеопороза кај жени во постменопауза со висок ризик од идни фрактури и интолеранција или контраиндикација на други лекови одобрени за превенција од остеопороза (видете и дел 4.4). Искуството со третман кај жени над 65 години е ограничено.
- Третман на примарна и секундарна аменореа.

4.2 Дозирање и начин на употреба

- Како да започнете со Цикло-Прогинова®:
Пациентките кои сеуште имаат циклус, треба да го започнат третманот на петтиот ден од циклусот (Прв ден од менструално крварење = прв ден од циклус).



Пациентките кои се аменореични или имаат многу нередовни циклуси или кои се во постменопауза, штом ќе се отфрли бременоста, можат веднаш да започнат со Цикло-Прогинова® (види дел 4.6).

- **Дозирање**

Една бела таблета дневно во првите 11 дена, по што следува по една кафеава таблета дневно во наредните 10 дена. Кога таблетите се земаат 21 ден, потребно е да следува седумдневна пауза без таблети.

- **Начин на администрација**

Секое блистер пакување содржи терапија за 21 ден. По седумдневна пауза, на истиот ден од неделата како и претходната, треба да се започне со употреба на ново пакување. Таблетите треба да се голтнат цели, со малку течност. Редоследот на земање на таблетите е покажан со стрелки на блистер пакувањето. Кога се започнува и се продолжува третман за симптоми на постменопауза, потребно е да се користи најниската ефективна доза за најкраток можен период (видете дел 4.4).

Секое пакување на Цикло-Прогинова® содржи седум траки, секоја од нив ги покажува седумте дена од неделата. Неделната трака која започнува со денот на кој е започната употребата на таблетите треба да се залепи на местото означено на блистер лентата.

Не е важно времето во кое пациентката го зема лекот, но таблетите треба да се земаат во исто време секој ден.

- **Пропуштени таблети**

Ако пациентката заборави да ја земе обложената таблета во вообичаеното време од денот, таа треба да ја земе веднаш штом се сети.. Ако поминале повеќе од 24 часа, не треба да зема дополнителна обложена таблета. Ако се пропуштат неколку таблети, може да се појави крварење.

Крварењето обично се јавува за време на 7 дневната пауза без таблети, или неколку дена по последното земање на таблета.

4.2.2. Начин на администрација

За орална употреба.

4.2.3 Дополнителни информации за специјална популација

4.2.3.1 Педијатриска популација

Цикло-Прогинова® не се препорачува за деца и адолесценти.

4.2.3.2 Геријатриски пациенти

Постојат ограничени податоци за употреба на Цикло-Прогинова® кај жени на возраст над 65 години.

4.2.3.3 Пациенти со хронично оштетување



Цикло-Прогинова® не е тестиран кај пациенти со хепатално оштетување. Цикло-Прогинова® е контраиндицирана кај жени со сериозни хепатални оштетувања (види дел 4.3). Жените со оштетувања на функцијата на црниот дроб мора да се следат внимателно и доколку се влошат хепаталните маркери за функционалност, употребата на ХЗТ мора да се стопира (види дел 4.4).

4.2.3.4 Пациенти со бубрежно оштетување

Цикло-Прогинова® не е тестиран кај пациенти со оштетена бубрежна функција.

4.3 Контраиндикации

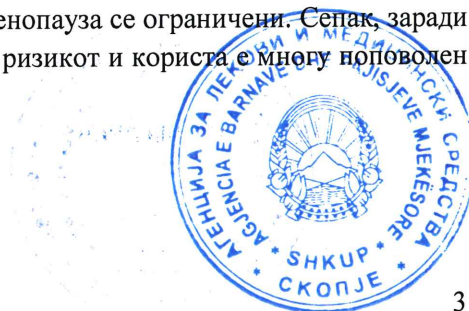
- постоење или сомневање за карцином на дојка; историја на карцином на дојка
- постоење или сомневање за естроген-зависни малигни тумори (пример карцином на ендометриум),
- вагинално крварење од непознато потекло,
- нетретирана ендометријална хиперплазија,
- историја на венски тромбоемболизам или постоечки венски тромбоемболизам (длабока венска тромбоза, белодробна емболија),
- присуство на тромбофилични нарушувања (на пример, дефицит на протеин Ц, протеин С или антитромбин, види дел 4.4).
- активни или неодамнешни артериски тромбоемболични настани (пр, ангина пекторис, миокарден инфаркт),
- акутни заболувања на црниот дроб, или историја на заболување на црниот дроб кога вредностите на црниот дроб сеуште не се вратени во нормала
- порфирија,
- пречувствителност кон било која од компонентите на Цикло-Прогинова® наведени во дел 6.1.
- бременост и лактација,

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За третман на постменопаузалните симптоми, ХЗТ треба да се почне само доколку симптомите имаат негативно влијание врз квалитетот на животот. Во сите случаи, треба да се прави внимателна проценка на ризикот и користа најмалку еднаш годишно, и ХЗТ треба да се продолжи само доколку користа од лекот го надминува ризикот.

Доказите за ризикот од ХЗТ во третманот на жени со рана менопауза се ограничени. Сепак, заради нискиот апсолутен ризик кај млади жени, соодносот помеѓу ризикот и користа е многу поповолен кај нив отколку кај повозрасните жени.

Лекарски прегледи / следења



Пред започнување, или повторното воведување на ХЗТ, треба да се направи целосна лична и семејна медицинска историја. Физичкиот преглед (вклучително и гинеколошки преглед и преглед на градите), треба да биде предводен од оваа состојба, како и од контраиндикациите и предупредувањата за употреба. За време на терапијата, се препорачуваат периодични контроли со зачестеност и природа прилагодени индивидуално за секоја жена. Жените треба да бидат советувани какви промени на градите треба да пријават на лекарот или медицинската сестра (погледнете “Карцином на дојка” подолу).

Испитувањата, вклучително и соодветните дијагностички методи, како на пример мамографијата, треба да се извршуваат во согласност со прифатената практика за скрининг, како и да бидат прилагодени индивидуално во зависност од клиничките потреби.

Состојби за кои е потребен надзор

Ако било која од следниве состојби се присутни, или доколку пациентот има историја на било кои од овие состојби и/или се влошиле за време на бременоста или за време на претходна хормонска терапија, пациентката треба внимателно да се надгледува. Треба да се земе предвид дека овие состојби може да се повторат или да се влошат за време на третманот со Цикло-Прогинова[®] особено во случај на:

- леомиом (утерини фиброиди) или ендометриоза
- ризик фактори за тромбоемболични заболувања (види подолу)
- ризик фактори за естроген-зависни тумори (на пример, карцином на дојка кај роднина од прв степен)
- хипертензија
- болести на црниот дроб (аденом на црн дроб)
- дијабетес, со или без васкуларни симптоми
- холелитиаза
- мигрена или (тешки) главоболки
- системски лупус еритематозус
- историја на ендометријална хиперплазија
- епилепсија
- астма
- отосклероза
- Сиденхајмова хореа

Причини за итно прекинување на терапијата

Третманот со ХЗТ мора веднаш да се прекине доколку се појави контраиндикација и во следните ситуации:

- влошување на функцијата на црниот дроб или појава на жолтица



- значително зголемување на крвниот притисок
- нови, ненадејни мигренозни главоболки
- бременост

Ендометријална хиперплазија и ендометријален карцином

Кај жени со интактен утерус, ризикот од ендометријална хиперплазија или ендометријален карцином се зголемува кога се применуваат исклучително естрогени во подолг временски период. Пријавеното зголемување на ризикот од ендометријален карцином помеѓу корисниците само на естроген, е од 2 до 12 пати поголем во однос на оние кои не користат, во зависност од времетраењето на терапијата и дозата на естроген (погледнете во делот 4.8.). По прекинување на терапијата, ризикот може да остане зголемен најмалку 10 години потоа.

Додавањето на прогестаген циклично, најмалку 10 дена во месецот од 28-дневен циклус, или пак, комбинирана терапија со естроген-прогестаген кај жени со присутна матка, штити од зголемен ризик поврзан со чисто естрогенска ХЗТ.

Ненадејно крварење или крвави дамки може да се јават во првите месеци од терапијата. Доколку ненадејното крварење или крвавите дамки се појават и по одредено време во текот на терапијата, или пак продолжат и после прекинување на терапијата, причините за тоа треба да се испитаат, што би можело да вклучи и ендометријална биопсија, за да се исклучи можноста од ендометријален малигнитет.

Карцином на дојка

Целокупните докази укажуваат на зголемен ризик за појава на карцином на дојка кај жени кои земаат комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ, како и кај ХЗТ само со естроген. Овој ризик зависи од времетраењето на ХЗТ терапијата.

Комбинирана терапија естроген-прогестаген

- Рандомизираната плацебо-контролирана студија WHI (*Women's Health initiative*), како и мета анализите на епидемиолошките истражувања се конзистентни во пронаоѓање зголемен ризик од карцином на дојка кај жени кои земаат комбинирана терапија естроген-прогестоген за ХЗТ. Ова зголемување на ризикот се јавува по околу 3 (1-4) години по употребата (погледнете во дел 4.8).

Терапија само со естроген

- Студијата WHI не покажала зголемување на ризикот од карцином на дојка кај жени со хистеректомија кои користат само естроген како ХЗТ. Опсервационите студии во најголем број на случаи покажале мало зголемување на ризикот од добивање карцином на дојка, кој, сепак, е значително помал од оној забележан кај жени кои користат комбинирана терапија естроген-прогестоген (погледнете во дел 4.8.).

Резултатите од голема мета-анализа покажале дека по прекинувањето на употребата на ХЗТ, зголемениот ризик опаѓа. Времето потребно за овој дополнителен ризик да се врати на



основата зависи од должината на употреба на ХЗТ. Ако ХЗТ се употребува подолго од 5 години, дополнителниот ризик може да перзистира 10 години и повеќе

ХЗТ, особено комбинираната терапија естроген-прогестаген го зголемува дензитетот на мамографските слики, што може негативно да влијае на радиолошкото откривање на карцином на дојка.

Карцином на јајници

Карцином на јајници се јавува многу поретко отколку карцином на дојка.

Епидемиолошки докази од голема мета-анализа укажуваат на малку зголемен ризик за карцином на јајници кај жени кои земаат естроген или комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ. Ова станува очигледно во рок од 5 години од употребата и се намалува со текот на времето по запирањето со третманот. Некои други студии, вклучително и испитувањето на WHI, сугерираат дека употребата на комбинирани ХЗТ може да биде поврзана со сличен, или помал ризик (види дел 4.8).

Венска тромбоемболија

ХЗТ е асоцирана со 1.3 – 3-пати повисок ризик од развој на венска тромбоемболија (ВТЕ), т.е. длабока венска тромбоза или пулмонална емболија. Ризикот од појава на оваа состојба е поголем во првата година од употреба на ХЗТ отколку подоцна (погледнете во дел 4.8.).

Пациентите со познати тромбоемболични состојби имаат зголемен ризик од ВТЕ. ХЗТ може да допринесе за зголемување на овој ризик. Поради тоа, ХЗТ е контраиндицирана кај овие пациенти (погледнете во дел 4.3).

Општо познатите ризик фактори за ВТЕ вклучуваат употреба на естрогени, понапредна возраст, голем оперативен зафат, продолжена имобилизација, гојазност (индекс на телесна тежина >30 кг/м²), бременост/постпартален период, системски лупус еритематозус (СЛЕ) и карцином. Нема консензус за можната улога на варикозните вени кај ВТЕ.

Како и кај сите постоперативни пациенти, треба да се земат во предвид профилатичките мерки за превенција на ВТЕ после оперативниот зафат. Доколку по хируршкиот зафат следува продолжена имобилизација, се препорачува привремено прекинување на ХЗТ за период од 4 до 6 недели пред оперативниот зафат. Со терапијата не треба повторно да се почнува се додека жената не е сосема подвижна.

Кај жени кои немаат историја на ВТЕ, но имаат роднина од прво колено со историја на тромбоза на млада возраст, може да им се понуди скрининг со објаснување на неговите лимитации (само одредени тромбофилни состојби може да се идентификуваат). Доколку се открие тромбофилно пореметување, кое е различно од фамилијарната тромбоза или има “тешко” пореметување (на пр. дефицит на антитромбин, протеин С, или протеин Ц или комбинација на неколку пореметувања) ХЗТ е контраиндицирана.

Кај жените кои веќе се на хронична антикоагулантна терапија треба внимателно да се процени односот помеѓу користа и ризикот од употребата на ХЗТ.

Доколку ВТЕ се развие после почнување на терапијата, лекот треба веднаш да се прекине. На пациентите треба да им се каже да се обратат до своите лекари, веднаш штом ќе станат свесни за



некој потенцијален тромбоемболичен симптом (на пр. болно отекување на ногата, ненадејна болка во градите, диспнеа).

Кај жени со комбинација на повеќе ризик фактори или индивидуален посериозен ризик фактор, можноста од зголемен синергистички ризик за тромбоза треба да се земе во предвид. Ова зголемување на ризикот може да биде поголемо од вкупниот ризик од повеќе фактори пресметани одделно. ХЗТ не треба да се препишува доколку проценката за ризик/корист е негативна.

Коронарна артериска болест

Нема докази од рандомизирани контролирани студии за превенција од миокардијален инфаркт кај жени со или без постоечка коронарна артериска болест, кои примаат комбинирана естроген-прогестоген терапија или само естрогенска ХЗТ.

Комбинирана терапија естроген-прогестоген

Релативниот ризик од коронарна артериска болест при употреба на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ забележува мал пораст. Бидејќи основниот апсолутен ризик од коронарна артериска болест е силно зависен од возраста, бројот на дополнителни случаи на коронарна артериска болест поради терапија со естроген-прогестаген е многу низок кај здрави жени кои се блиску до менопаузата, но се зголемува со возраста.

Терапија само со естроген

Податоците од рандомизирани-контролирани студии не укажуваат на зголемен ризик од коронарна артериска болест кај жени со хистеректомија кои користат само естрогенска терапија.

Исхемичен мозочен удар

Комбинираната естроген-прогестаген и само-естрогенска терапија се асоцирани со зголемување на ризикот од исхемичен мозочен удар 1.5 пати. Релативниот ризик не се менува со годините или времето од менопауза. Сепак, бидејќи основниот ризик од мозочен удар е силно зависен од годините, просечниот ризик од удар кај жени кои користат ХЗТ ќе се зголемува со годините (погледнете во дел 4.8).

Хепатитис Ц

За време на клиничките испитувања во кои пациентите со вирусот на хепатитис Ц (ХЦВ) беа третирани со комбинирана терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, зголемувањето на трансаминазата (ALT) за повеќе од 5 пати од горната граница на нормалата беше значително почеста кај жените кои користеле медицински препарати што содржат етинил естрадиол, како што се како комбинирани хормонски контрацептиви. Зголемување на трансаминазата (ALT) беше забележано кај жени кои примале пиканпревир/пирбенасвир кои исто така користеле лекови што содржат етинил естрадиол, како што се комбинирани хормонски контрацептиви. Кај жените кои користеле медицински препарати кои содржат естрогени различни



од етинил естрадиол, како што е естрадиол, нивоата на трансаминази (ALT) биле споредливи со оние кај жени кои не примале никаков естроген. Сепак, поради ограничениот број на жени кои ги примале овие други естрогени, потребна е претпазливост при примената на комбинираната терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со или без дасабувир, како и со комбинираната терапија гликапревир/пибрентасвир. Види дел 4.5.

Други состојби

- Естрогените може да предизвикаат задржување на течности. Затоа, пациентите со срцева или ренална дисфункција треба внимателно да се следат.
- Жените со веќе присутна хипертриглицеридемија треба внимателно да се следат при супституција со естроген или при хормонска супституциона терапија, бидејќи се пријавени ретки случаи на големо зголемување на плазматските триглицериди кои доведуваат до панкреатит при употреба на естрогенска терапија кај оваа состојба.
- Естрогените го зголемуваат тироксин врзувачкиот глобулин (ТВГ), што доведува до зголемено циркулирање на вкупниот тироиден хормон, мерен преку протеински врзаниот јод (ПВЈ), нивото на Т4 (со колона или радиоимун есеј) или нивото на Т3 (со радиоимун есеј). Врзувањето на Т3 со резин се намалува, поради зголемени нивоа на ТВГ. Концентрациите на слободниот Т4 и слободниот Т3 се непроменети. Останатите врзувачки протеини може да се зголемат во серумот т.е. кортикоид врзувачкиот глобулин (КВГ), полов-хормон-врзувачкиот глобулин, што доведува до зголемени циркулирачки кортикостероиди и сексуални стероиди соодветно. Концентрациите на слободниот или биолошки активниот хормон се непроменети. Останатите плазматски протеини може да забележат зголемување (ангиотензиноген/ренин супстрат, алфа-1-антитрипсин, церулоплазмин).
- Користењето на ХЗТ не ја подобрува когнитивната функција. Постојат неколку докази за зголемен ризик од можна деменција кај жени на возраст од 65 години кои почнале со континуирана комбинирана или само естроген- ХЗТ.
- Естрогените се познати дека го зголемуваат формирањето на жолчни камења. Некои жени се предиспонирани за развој на нарушувања на жолчното кесе за време на терапијата со естроген.
- Некогаш може да се појави мелазма, особено кај жени со историја на мелазма за време на бременост. Жените со предиспозиција за мелазма не треба да се изложуваат на сонце или друго ултравиолетово зрачење за време на терапија со ХЗТ.

Цикло-Прогинова® не може да се користи како контрацептив.

Кога е потребно, жените во фертилен период мора да користат не-хормонски методи за заштита од



бременост (со исклучок на методот базиран на календар Кнаус-Огино и температурните методи).

Колку подолго се користи третманот, почесто е отсуството на крварење за време на интервалот без таблети. Доколку постои шанса да настанала бременост, таблетите треба да се прекинат се додека не се потврди отсуство на бременост.

Пред да се започне со Цикло-Прогинова® за третман на секундарна аменореа, треба да се утврди отсуство на пролактином, бидејќи според моменталните научни сознанија, не е можно да се потврди отсуство на зголемување на макроаденоми поради ефектот на многу високи дози на естроген во подолг период.

По регресија на вирусен хепатит, мора да поминат 6 месеци пред да се започне со употреба на лекови како Цикло-Прогинова®.

Егзогените естрогени може да поттикнат или влошат симптоми на наследен или стекнат ангиоедем.

Секоја обложена таблета содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни нарушувања како интолеранција на галактоза, генерална дефиценција на лактаза или глукоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Секоја обложена таблета содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни нарушувања како интолеранција на фруктоза, глукоза-галактоза малапсорпција или сахароза-изомалтаза дефиценција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Со цел да се детектираат потенцијалните интеракции, треба да се проверат и упатствата за пациент на истовремено земените лекови.

- Влијанието на други лекови врз Цикло-Прогинова®

Активни супстанции кои го зголемуваат клиренсот на половите хормони (намалена ефикасност поради ензимска индукција)

Метаболизмот на естрогените (и прогестогените) може да се зголеми со истовремена употреба на супстанции за кои се знае дека предизвикуваат индукција на ензимите одговорни за метаболизам на лекови, особено цитохром P450 ензими, како што се антиконвулзиви (на пример барбитурати, фенитоин примидон, карбамазепин) и анти-инфективни агенси (на пример рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц) како и можни интеракции со фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат, како и за производи кои содржат кантарион (*Nuregium perforatum*).

Клинички, зголемениот метаболизам на естрогени и прогестогени може да доведе до намален



ефект и промени и крварење на матката.

Ензимска индукција може да се забележи веќе по неколку дена од почетокот на терапијата. Максимална ензимска индукција генерално се појавува по неколку недели. По прекин на терапијата, ензимската индукција може да се одржи околу 4 недели.

Активни супстанции со различно влијание врз клиренсот на половите хормони

Неколку инхибитори на HIV протеаза и не-нуклеозидна реверзибилна транскриптаза вклучувајќи комбинации со HCV инхибитори може да ги зголемат или намалат плазма концентрациите на естроген (или прогестоген или и двете) ако се земаат истовремено со ХЗТ. Овие промени може да бидат клинички релевантни во некои случаи.

Поради тоа, треба да се земат во предвид упатствата за употреба на конкомитантни лекови за HIV / HCV, со цел да се идентификуваат потенцијалните интеракции и сите други поврзани препораки.

Активни супстанции кои го намалуваат клиренсот на половите хормони (ензимски инхибитори):

Силни и умерени CYP3A4 инхибитори, како што се азолни антимикотици (на пример, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил и макролидни антибиотици (на пример, кларитромицин, еритромицин), дилтиазем, сок од грејпфрут, можат да ги зголемат плазма концентрациите на естрогени (или прогестоген или и двете).

Во ретки случаи, намалување на концентрациите на естрадиол се забележани при истовремена употреба на одредени антибиотици (пр. пеницилини и тетрациклин).

Супстанции кои подлежат на супстанцијална конјугација (пр. Парацетамол) може да ја зголемат биорасположливоста на естрадиолот преку компетитивна инхибиција на конјугацискиот систем за време на апсорпцијата.

Кај индивидуални пациенти, потребата од орални антидијабетски лекови или инсулин може да се промени поради влијанието врз толеранцијата на глукоза.

Дозата на оралните антикоагуланси може да треба да се прилагоди.

Влијание на ХЗТ кои содржат естрогени на другите лекови

Се покажало дека, при истовремена употреба со ламотригин, хормонските контрацептиви кои содржат естрогени, значително ја намалуваат плазматската концентрација на ламотригин, како резултат на индукција на глукуронидација на ламотригинот. Поради овој ефект, може да дојде до намалена контрола на нападите. Кај жени кои ги земаат и двата лекови истовремено, се очекува дека постои слична интеракција, која може да доведе до намалување на контролата на нападите, иако потенцијалната интеракција помеѓу ХЗТ и ламотригин не е проучена.

- Останати интеракции



За време на клиничките испитувања со комбинираниот третман за ХЦВ омбитасвир/паритапревир/ритонавир со и без дасабувир, зголемувањето на трансаминазата (ALT) за повеќе од 5 пати од горната граница на нормалата (ULN) беше значително почеста кај жените кои користеле медицински препарати што содржат етинил естрадиол, како што се комбинирани хормонски контрацептиви. Кај жените кои користеле медицински препарати кои содржат естрогени различни од етинил естрадиол, како што е естрадиол, нивоата на трансаминази (ALT) биле споредливи со оние кај жени кои не примале естроген. Сепак, поради ограничениот број на жени кои ги примале овие други естрогени, потребна е претпазливост при истовремена примена на комбинираната терапија омбитасвир/паритапревир/ритонавир со или без дасабувир, како и со комбинираната терапија гликапревир/пибрентасвир (види дел 4.4).

Лабораториски тестови

Употребата на полови хормони може да влијае на резултатите од одредени лабораториски тестови, вклучувајќи ги и биохемиските параметри на црниот дроб, тироидната жлезда, адреналната и бубрежната функција, нивоата на протеините (носачи) во плазмата на пр. кортикостероидни врзувачки глобулин и липидни/липопротеински фракции, параметри на јагленохидратен метаболизам и параметри на коагулација и фибринолиза. Промените обично остануваат во рамките на нормалниот лабораториски опсег. За повеќе информации, види дел 4.4 "Други состојби".

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост:

Употребата на Цикло-Прогинова® е контраиндицирана за време на бременоста. Ако се појави бременост, лекот мора веднаш да се прекине.

Клинички, податоците добиени во врска со ограничениот број на изложени бремености не укажуваат на несакани ефекти на норгестрел врз фетусот.

Резултатите добиени од најголемиот број епидемиолошки студии до сега во врска со ненамерно изложување на фетусот на естрогени, не покажуваат тератогени или фетотоксичен ефект.

Доење:

Цикло-Прогинова® е контраиндицирана за време на доење. Мали количини на полови хормони може да се излучуваат во мајчиното млеко.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Од Цикло-Прогинова® не се очекува да влијае врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Сериозни несакани реакции поврзани со хормонска заменска терапија се наброени во дел 4.4.

Останати несакани реакции кои се пријавени кај корисници на ХЗТ (податоци од пост-



маркетиншкиот период):

Систем/орган класа	Чести ($\geq 1/100$ < 1/10)	Невообичаени ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Ретки ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Пореметувања на имунолошкиот систем		Хиперсензитивни реакции	
Метаболни и нутритивни пореметувања	Зголемување или намалување на телсната тежина		
Психијатриски пореметувања		Депресија	Вознемиреност, намалено или зголемено либидо
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица	Мигрена
Пореметување на видот		Пореметување на видот	Интолеранција кон контактни леќи
Срцеви пореметувања		Палпитации	
Гастроинтестинални пореметувања	Абдоминална болка, гадење	Диспепсија	Подуеност, повраќање
Кожни и поткожни пореметувања	Осип, Пруритус	Еритема нодосум, Уртикарија	Хирзутизам, Акни
Мускулоскелетни и сврзоткивни пореметувања			Грчење на мускулите
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Крварење во утерус/вагинално крварење вклучително и слабо крварење (неправилни крварења кои вообичаено се повлекуваат за време продолжителна терапија)	Болка во градите, осетливи гради	Дисменореја, вагинален исцедок, симптоми напредменструални синдроми, зголемување на градите
Општи пореметувања и состојби на местата на администрација		Едем	Замор

Наведени се најсоодветните MedDRA термини за опис на специфичната реакција. Синоними или поврзани состојби не се наведени, но и тие треба да се земат во предвид.

Ризик од карцином на дојка



- Пријавен е до 2 пати поголем ризик од дијагностициран карцином на дојка кај жени кои земаат комбинирана терапија со естроген-прогестоген повеќе од 5 години.
- Кај корисниците на терапија само со естроген зголемувањето на ризикот е помал од оној кај корисниците на комбинирана терапија со естроген-прогестоген.
- Нивото на ризик зависи од времетраењето на примената терапија (погледнете во дел 4.4).
- Апсолутниот ризик пресметан од резултатите од најголемата рандомизирана плацебо-контролирана студија (WHI) и најголемата епидемиолошка студија Million Women Study (MWS) се наведени подолу.

Најголемата мета – анализа на проспективни епидемиолошки студии

Пресметан дополнителен ризик од карцином на дојка по 5-годишна употреба кај жени со BMI од 27 (kg/m²).

<u>Возраст при почеток на употреба на ХЗТ (години)</u>	<u>Случаи на 1000 испитаници кои не користеле ХЗТ во период од 5 години (50-54 години) *</u>	<u>Стапка на ризик</u>	<u>Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХЗТ по 5 години</u>
Само -естрогенска ХЗТ			
50	13.3	1.2	2.7
Комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ			
50	13.3	1.6	8.0

*Добиено од основните вредности за инциденца во Англија во 2015 година кај жени со BMI од 27 (kg/m²).

Забелешка: со оглед на тоа дека позадинската инциденца за карцином на дојка се разликува помеѓу земјите во ЕУ, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојка исто така ќе се разликува пропорционално.

Пресметан дополнителен ризик од карцином на дојка по 10-годишна употреба кај жени со BMI од 27 (kg/m²).

<u>Возраст при почеток на употреба на ХЗТ (години)</u>	<u>Случаи на 1000 испитаници кои не користеле ХЗТ во период од 10 години (50-59 години) *</u>	<u>Стапка на ризик</u>	<u>Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХЗТ по 10 години</u>
Само -естрогенска ХЗТ			
50	26.6	1.3	7.1
Комбинирана естроген-прогестоген ХЗТ			
50	26.6	1.8	20.8

*Добиено од основните вредности за инциденца во Англија во 2015 година кај жени со BMI од 27 (kg/m²).

Забелешка: со оглед на тоа дека позадинската инциденца за карцином на дојка се разликува помеѓу земјите во ЕУ, бројот на дополнителни случаи на карцином на дојка исто така ќе се разликува пропорционално.

US WHI Студии – Дополнителен ризик за карцином на дојка после 5-годишна употреба



<u>Просечна возраст (години)</u>	<u>Инциденца на 1000 жени во плацебо група после 5 години</u>	<u>Стапка на ризик & 95% CI</u>	<u>Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХЗТ после 5-годишна употреба (95% CI)</u>
CEE чист естроген			
50 - 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 - 0) ^a
CEE + МРА естроген-прогестоген ^b			
50 - 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 - 9)

a WHI студија кај жени без утерус кои не покажале зголемување на ризикот за карцином на дојка.

b Кај анализите биле ограничени на жени кои не користеле ХЗТ пред студијата, не било забележано зголемување на ризикот за време на првите 5 години од терапијата.

После 5 години ризикот бил поголем отколку кај оние жени кои не користеле ХЗТ.

Ризик од ендометријален карцином

Постменопаузални жени со интактен утерус

Ризикот за ендометријален карцином изнесува 5 на секоја 1000-та жена со утерус, која не користи ХЗТ. Кај жени со утерус, не се препорачува употребата на само естрогенска ХЗТ, затоа што го зголемува ризикот од ендометријален карцином (погледнете во делот 4.4).

Во зависност од времетраењето на употребата на само естрогенска терапија и дозата на естрогенот, зголемувањето на ризикот за ендометријален карцином во епидемиолошките студии варираше помеѓу 5 и 55 дополнителни дијагностицирани случаи на 1000 жени на возраст помеѓу 50 и 65 години.

Додавањето на прогестоген на чистата естрогенска терапија најмалку 10 дена во текот на циклусот, може да го превенира овој зголемен ризик. Во Million Women Study, употребата на комбинирана (секвенционална или континуирана) ХЗТ во текот на 5 години, не го зголемила ризикот за ендометријален карцином (RR од 1.0 (0.8-1.2)).

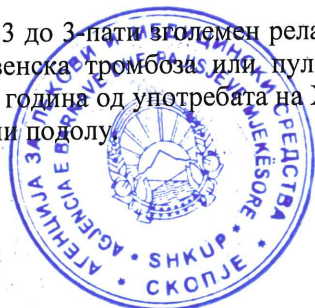
Оваријален карцином

Употребата на само естрогенска, или комбинација естроген-прогестогенска ХЗТ е асоцирана со мало зголемување на ризикот за дијагноза на оваријален карцином (погледнете во дел 4.4).

Мета-анализа од 52 епидемиолошки студии покажала зголемен ризик за оваријален карцином кај жени кои моментално земаат ХЗТ, во споредба со жени кои никогаш не земале ХЗТ (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). Кај жени на возраст од 50-54 години кои земале ХЗТ 5 години, ова резултирало со појава на 1 дополнителен случај на 2000 корисници. Кај жени на возраст од 50-54 години кои не земале ХЗТ, околу 2 жени на 2000 биле дијагностицирани со оваријален карцином во период од 5 години.

Ризик од венски тромбоемболизам

ХЗТ е асоцирана со 1.3 до 3-пати зголемен релативен ризик за развој на венски тромбоемболизам (ВТЕ), т.е. длабока венска тромбоза или пулмонален емболизам. Појавата на ваков настан е поверојатна во првата година од употребата на ХЗТ (погледнете во делот 4.4). Резултатите од WHI Студиите се прикажани подолу.



WHI Студии – Дополнителен ризик за ВТЕ после 5-годишна употреба

<u>Просечна возраст (години)</u>	<u>Инциденца на 1000 жени во плацебо групата после 5 години</u>	<u>Стапка на ризик & 95% CI</u>	<u>Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХЗТ</u>
Само естроген –орална употреба ^a			
50 - 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 - 10)
Орална комбинација естроген-прогестоген ^b			
50 - 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 - 13)
а Студија кај жени без утерус.			

Ризик од коронарна артериска болест

Ризикот од коронарна артериска болест е малку зголемен кај корисници на комбинирана естроген-прогестогенска ХЗТ над 60-годишна возраст (погледнете во делот 4.4).

Ризик од исхемичен удар

Употребата на само естрогенска и естроген-прогестогенска терапија е асоцирана со зголемување на релативниот ризик од исхемичен удар до 1.5 пати. Ризикот од хеморагичен удар не се зголемува за време на употребата на ХЗТ.

Релативниот ризик не е зависен од годините или времетраењето на употребата, но бидејќи основниот ризик е силно зависен од годините, зголемувањето на ризикот од удар кај жени кои користат ХЗТ генерално се зголемува со текот на годините (погледнете во делот 4.4).

Комбинирани WHI Студии – Дополнителен ризик од исхемичен удар* во тек на 5-годишна употреба

<u>Просечна возраст (години)</u>	<u>Инциденца на 1000 жени во плацебо групата после 5 години</u>	<u>Стапка на ризик & 95% CI</u>	<u>Дополнителни случаи на 1000 корисници на ХЗТ после 5- годишна употреба</u>
50 - 59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

*Не била направена диференцијација помеѓу исхемичен и хеморагичен удар.

Биле пријавени други несакани реакции поврзани со терапијата со естроген / прогестоген:

- Заболување на жолчното кесе.
- Кожни и поткожни нарушувања: мелазма, мултиформен еритем, еритема нодосум, васкуларна пурпура.
- Веројатна деменција кај пациенти на возраст над 65 години (погледнете во делот дел 4.4).
- Кај жени со наследен ангиоедем, егзогените естрогени може да ги поттикнат или влошат симптомите на ангиоедем (погледнете во дел 4.4).



Пријавување на сомнителни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1)или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето може да предизвика гадење и повраќање и крварење во дамки кај некои жени. Не постои конкретен противотров и мора да се обезбеди симптоматски третман.

4 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Прогестогени и естрогени во комбинација.

АТЦ код: G03FB01

- **Естрадиол валерат**

Активната состојка естрадиол валерат, производ на синтетичкиот 17 β -естрадиол, е хемиски и биолошки идентичен на ендогениот хуман естрадиол. Тој го заменува губењето на производството на естроген кај жените во менопауза и ги ублажува симптомите на менопаузата. Естрогените го спречуваат намалувањето на коскената маса по менопауза или овариоектомија.

- **Норгестрел/левоноргестрел**

Активната состојка норгестрел/левоноргестрел е синтетски прогестоген.

Бидејќи естрогените го промовираат растот на ендометриумот, тие го зголемуваат ризикот од ендометријална хиперплазија и карцином доколку не се комбинираат со прогестоген. Додавањето на прогестоген норгестрел/левоноргестрел во голема мера го намалува естроген-индуцираниот ризик од ендометријална хиперплазија кај не-хистеректомирани жени.

Со составот и цикличниот режим на Цикло-Прогинова[®], вклучувајќи и естроген монофаза во тек на 11 дена, комбинација на естроген-прогестоген во период од 10 дена и интервал без терапија од 7 дена, менструалниот циклус се воспоставува кај жени со интактен утерус, под услов терапијата да се зема редовно.

Употребата на Цикло-Прогинова[®] не ја инхибира овулацијата и речиси не влијае на ендогената формација на хормони. Овој лек може да се употребува кај помлади жени за да се развие и регулира циклусот, како и кај перименопаузални жени за третман на нерегуларното крварење од матката.

Информации добиени од клиничките истражувања

- Олеснување на симптомите на естрогенски дефицит и видови на крварење

- За време на менопауза, намалувањето и конечно губење на секрецијата на естрадиол од јајниците може да резултира со нестабилност на терморегулацијата, предизвикувајќи топли



бранови поврзани со нарушување на спиењето и прекумерно потење. Особено чести се и знаци на влошување на состојбата на кожата и мукозата (особено во регијата на генитоуринарниот тракт). Помалку специфични за менопауза, но често споменати како дел од климактерискиот синдром, се симптоми како што се: симптоми поврзани со ангина пекторис, палпитации, раздразливост, нервоза, недостаток на енергија и концентрација, заборавеност, губење на либидото и болки во зглобовите и мускулите. ХЗТ ублажува многу од овие симптоми на дефицит на естрадиол кај жената во периодот на менопауза.

- ХЗТ има позитивен ефект врз содржината на колаген на кожата, како и врз густината на кожата, и може да го забави процесот на набирање на кожата.

- Ослободување на симптомите на менопауза било забележано во првите неколку недели од терапијата.

- Дополнителната терапија со прогестоген при естроген во период од најмалку 10 дена во циклусот како кај Цикло-Прогинова® го намалува ризикот од ендометријална хиперплазија, како и пропратниот ризик од аденокарцином кај жени со интактен утерус. Дополнителната терапија со прогестоген при естроген не влијае на ефикасноста на естрогенот за неговите докажани индикации.

- Превенција на остеопороза

- Дефицитот на естроген при менопаузата е поврзан со зголемени промени во коските и намалување на коскената маса. ХЗТ ја намалува ресорпцијата на коските и ја забавува или ја прекинува загубата на коскената маса во периодот на постменопауза. Нема докази дека ХЗТ ја враќа коскената маса на ниво пред менопауза.

- Ефектот на естрогените на коскената минерална густина зависи од дозата. Заштитата е ефективна се додека трае третманот. По прекинувањето на ХЗТ, коскената маса се губи со стапка слична на онаа кај нелекуваните жени.

- Доказите од испитувањата на WHI и мета-анализите покажуваат дека тековната употреба на ХЗТ самостојно или во комбинација со прогестоген - дадена на претежно здрави жени - го намалува ризикот од фрактури на колкот, вертебрални и други остеопорозни фрактури. ХЗТ исто така може да превенира фрактури кај жени со ниска коскена густина и / или утврдена остеопороза, но доказите за тоа се ограничени.

Опсервационите студии и испитувањето WHI за conjugated equine estrogens (CEE) плус медроксипрогестерон ацетат (МРА) укажуваат на намалување на морбидитетот како последица на карциномот на дебелото црево кај жените кои во постменопауза земаат ХЗТ. Во WHI студијата за монотерапија со CEE не е забележано намалување на ризикот. Не е познато дали овие наоди, исто така, се однесуваат и на други производи на ХЗТ.



5.2 Фармакокинетски својства

- Естрадиол валерат

Апсорпција

Естрадиол валератот брзо и целосно се апсорбира. Стероидниот естер е поделен на естрадиол и валерична киселина штом ќе го достигне цревниот сид и за време на првото поминување низ црниот дроб. Во исто време, естрадиолот брзо се метаболизира до естрон, естриол и естрон сулфат. По орална администрација на естрадиолвалерат, околу 3% од дозата станува биорасположлив. Земањето со храна нема влијание врз биорасположивоста на естрадиолот.

Дистрибуција

Максималната серумска концентрација на естрадиол (околу 30 pg / ml) генерално се постигнува помеѓу 4 и 9 часа по земање на таблетата. После 24 часа од земање на таблетата, серумската концентрација се намалува на 15 pg / ml.

Естрадиол се врзува за албумин и глобулин кој ги врзува половите хормони (SHBG). Сепак, врзувањето за SHBG е помало од она на левоноргестрел. Слободната фракција на естрадиол во серумот е 1 до 1.5%, а фракцијата врзана со SHBG е во ранг од 30 до 40%.

Привидниот дистрибутивен волумен на естрадиол по единечна интравенска доза е приближно 1 L / kg.

Биотрансформација

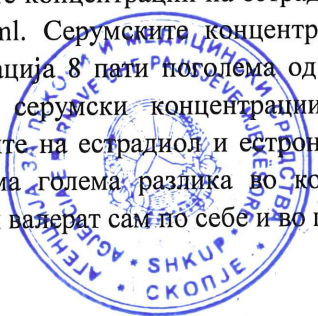
По делењето на егзогениот естрадиолвалерат, метаболизмот на лекот ја следи биотрансформацијата на ендогениот естрадиол. Естрадиол се метаболизира првенствено во црниот дроб, но исто така и во цревата, бубрезите, скелетните мускули и целните органи. Во овој случај се формираат естрон, естриол, катехол естрогени, сулфатни и глукуронидни конјугати на овие супстанции, чија естрогена функција е значително помала или не.

Елиминација

Вкупниот серумски клиренс на естрадиол после единечен интравенозен внес е многу варијабилен; во опсег од 10 до 30 ml / min / kg. Одреден процент на естрадиолни метаболити се излучуваат во жолчката и минуваат низ т.н. ентерохепатична циркулација. На крајот, естрадиолните метаболити главно се излучуваат како сулфати и глукурониди со урината.

Состојба на стабилна рамнотежа

Споредено со единечна доза, при повеќекратно дозирање, забележано е двократно зголемување на серумските концентрации на естрадиолот. Во просек, концентрацијата на естрадиол е помеѓу 30 и 60 pg / ml. Серумските концентрации на естрон, помалку естроген метаболит, достигнуваат концентрација 8 пати поголема од онаа на естрон сулфат, кој достигнува приближно 150 пати повисоки серумски концентрации. По завршувањето на третманот со Цикло-Прогинова®, вредностите на естрадиол и естронот се враќаат во состојбата на предтретман во рок од 2 до 3 дена. Нема голема разлика во концентрацијата на естрогенот помеѓу фазата на третман со естрадиол валерат сам по себе и во комбинација со норгестрел.



- Норгестрел

Апсорпција

По орално внесување, норгестрел брзо и целосно се апсорбира. Активната компонента на рацемат норгестрелот е левоноргестрел, кој е целосно биорасположлив и претставува половина од дозата од норгестрел.

Дистрибуција

Во просек, левоноргестрелот покажува максимална концентрација во плазмата од 7 до 8 ng / ml во рок од 1 до 1,5 часа по земање на единечна доза на Цикло-Прогинова®. Следствено, плазматската концентрација на левоноргестрел се намалува бифазно со среден полуживот од 27 часа и достигнува минимална доза од 1 ng / ml 24 часа по администрацијата.

Левоноргестрел се врзува за албумин и со SHBG. Само околу 1 до 1,5% од вкупната концентрација на левоноргестрел во плазмата е слободна. Релативните пропорции на слободниот, албумин- и SHBG- врзан левоноргестрел се високо зависни од плазматските SHBG концентрации. По индукцијата на врзувачките протеини, врзаниот процент се зголемува на SHBG, додека процентот на слободната фракција и албумински врзаната фракција е намален. На крајот на естрогените монофазии од терапевтискиот циклус со Цикло-Прогинова® ја достигнуваат максималната SHBG концентрација во плазмата, која потоа најмногу се намалува на крајот од комбинираната фаза. Така, слободната левоноргестрелска фракција е приближно 1% на почетокот и приближно 1,5% на крајот на комбинираната фаза. Соодветните пропорции на SHBG врзаниот левоноргестрел се 70% на почетокот и 65% на крајот од оваа фаза.

Биотрансформација

Норгестрел се метаболизира екстензивно. Најважните метаболички патишта на активната супстанција левоноргестрел (LNG) се редукција на $\Delta 4$ -3-оксо групата и хидроксилација на позиција 2 α , 1 β и 16 β , проследено со конјугација. Главниот ензим вклучен во оксидативниот метаболизам на LNG е CYP3A4. Од достапните ин витро податоци, може да се забележи дека реакциите на биотрансформација, посредувани со CYP ензимите, може да бидат од мала важност за LNG, во споредба со реакциите на редукција и конјугација. Не се познати фармаколошки активни метаболити.

Елиминација

Вкупниот клиренс на левоноргестрел од серумот е приближно 1 ml / min / kg. Со полуживот од приближно 1 ден, метаболитите на норгестрел се излучуваат во урината и жолчката во приближно исти пропорции.

Состојба на стабилна рамнотежа

Со оглед на полуживотот на елиминација на левоноргестрел од серумот, се очекува акумулација на активната супстанца. Според тоа, при повторна употреба може да се забележи зголемување на концентрацијата од приближно 1 ng / ml. Бидејќи способноста да се врзе со протеините (намалување на концентрацијата на SHBG) се менува за време на терапијата, серумската концентрација на левоноргестрел на почетокот и на крајот од 10-дневната комбинирана естрогено-



прогестагенска фаза на терапијата, всушност не се разликува. Затоа, по повторената администрација на Цикло-Прогинова[®], не може да се утврди акумулација на левоноргестрел во серумот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

- Канцерогеност

Резултатите од студиите за токсичност, при повеќекратно дозирање со двете активни супстанции, не покажаа ризици за туморски формации при употреба кај луѓето.

Сепак, треба да се забележи дека половите стероиди може да го забрзаат растот на одредени хормонско-зависни тумори и ткива.

- Ембриотоксичност/ тератогеност

Репродуктивните токсиколошки студии со левоноргестрел не покажале тератоген потенцијал и немало ризик за вирилизација на женските фетуси во врска со парцијалниот андрогенски ефект на левоноргестрелот во терапевтски дози. Сепак, бременоста е контраиндикација за употреба на Цикло-Прогинова[®].

Бидејќи употребата на естрадиолвалерат не доведува до нефизиолошки концентрации на естрадиол во серумот, нема докази дека оваа супстанца би го загрозила фетусот.

- Мутагеност

Студиите со ин витро и ин-виво со 17 β -естрадиол или со левоноргестрел (т.е. фармаколошки активниот енантиомер на норгестрел) не покажале мутаген потенцијал.

5 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
повидон
талк
магнезиум стеарат
сахароза
макрогол 6000
калциум карбонат
монтангликол восок
глицерол 85%
титаниум диоксид (E171)
железо оксид пигмент, жолт (E172)
железо оксид пигмент, црвен (E173)

6.2 Инкомпатибилност

Не е забележана

6.3 Рок на употреба

5 години



6.4 Начин на чување

Лекот чувајте го на места достапни за деца.
Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Цикло-Прогинова® обложени таблети (11 бели + 10 светло кафеави таблети) се наоѓаат во блистер пакување направено од транспарентен филм од поливинил хлорид и алуминиумска фолија.

6 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

7 БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-3469/13

8 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

31.10.2013

9 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

12.2024



