

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cyclo-Progynova obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena bela obložena tableta vsebuje 2 mg estradiolvalerata.

Ena svetlorjava obložena tableta vsebuje 2 mg estradiolvalerata in 0,5 mg norgestrela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Bela obložena tableta: laktoza monohidrat (46,22 mg), saharoza (33,98 mg)

Svetlorjava obložena tableta: laktoza monohidrat (45,72 mg), saharoza (33,43 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

bela okrogla tableta

svetlorjava okrogla tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za lajšanje simptomov pomanjkanja estrogenov pri ženskah, vsaj šest mesecev po menopavzi
- preprečevanje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah, pri katerih obstaja povečano tveganje za zlome in ki ne prenašajo drugih zdravil za preprečevanje osteoporoze, ali imajo kontraindikacije zanje (glejte tudi poglavje 4.4)

Izkušenj z zdravljenjem žensk, starejših od 65 let, je malo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pomenopavzne bolnice lahko začnejo jemati zdravilo Cyclo-Progynova kadarkoli, če so pri njih izključili morebitno nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Bolnice, ki prehajajo z drugega HNZ (ciklično HNZ, sekvenčno HNZ ali neprekinjeno zdravljenje s HNZ), morajo zaključiti predhodni cikel zdravljenja preden začnejo jemati zdravilo Cyclo-Progynova.

Odmerjanje

Prvih 11 dni zdravljenja morajo jemati eno belo tableto na dan, naslednjih 10 dni pa eno svetlorjavo tableto na dan. Po 21 dneh jemanja sledi 7-dnevni premor.

Način uporabe

En pretisni omot zdravila je namenjen za 21 dni zdravljenja. Novi omot zdravila Cyclo-Progynova je treba začeti po 7-dnevnem premoru na isti dan v tednu kot prejšnjega.

Tablete je treba pogoltniti cele z malo tekočine.

Ni pomembno, v katerem času dneva bolnica jemlje zdravilo, vendar ga mora vsak dan vzeti ob isti uri.

Če tableto pozabi vzeti ob običajni uri, jo mora vzeti v naslednjih 12 do 24 urah. Če je preteklo več kot 24 ur od zaužitja zadnje tablete, ni potrebno vzeti dodatne tablete. Če je zdravljenje prekinjeno dlje časa, se lahko pojavijo krvavitve.

Krvavitve se običajno pojavijo v času 7-dnevnega premora, oziroma nekaj dni po zadnji zaužiti tableti.

Zdravljenje pomenopavznih simptomov je treba začeti in nadaljevati z najmanjšim učinkovitim odmerkom. Zdravljenje naj traja čim krajši čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravilo Cyclo-Progynova ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnicah.

Starejše bolnice

Na voljo ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri starejših bolnicah. Glede zdravljenja žensk, starih 65 let ali več, glejte poglavje 4.4.

Bolnice z okvaro jeter

Zdravila Cyclo-Progynova niso posebej preučevali pri bolnicah z okvaro jeter. Zdravilo Cyclo-Progynova je kontraindicirano pri bolnicah s hudo boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Bolnice z okvaro ledvic

Zdravila Cyclo-Progynova niso posebej preučevali pri bolnicah z okvaro ledvic. Glede na podatke, ki so na voljo, pri tej skupini bolnic ni potrebno prilagajanje odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

- obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem
- znani ali domnevni, od estrogenov odvisni maligni tumorji, npr. rak endometrija
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz spolovil
- nezdravljena hiperplazija endometrija
- predhodna ali obstoječa venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- znane trombofilne motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina; glejte poglavje 4.4)
- obstoječa ali pred kratkim prebolela arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- porfirija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se HNZ uvede samo za simptome, ki negativno vplivajo na kakovost življenja. Vsaj enkrat na leto je treba pri vseh, ki uporabljajo HNZ, natančno oceniti razmerje tveganja in koristi, HNZ pa nadaljevati le, dokler so koristi zdravljenja večje od tveganja.

Dokazov o tveganjih, povezanih s HNZ, pri zdravljenju prezgodnje menopavze, je malo. Ker je absolutno tveganje pri mlajših ženskah manjše, je lahko razmerje koristi in tveganj pri njih bolj ugodno kot pri starejših.

Zdravniški pregled/kontrolni pregled

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je treba opraviti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Pri kliničnem pregledu (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) je treba upoštevati anamnezo, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo zdravila. Med zdravljenjem so priporočljivi periodični pregledi, katerih pogostnost in vrsta morata biti prilagojena posameznici. Ženskam je treba svetovati, o katerih spremembah v dojkah morajo obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro (glejte podpoglavje »Rak dojke«, spodaj). Preiskave, tudi ustrezne slikovne preiskave, npr. mamografijo, je treba izvajati v skladu z veljavno presejalno prakso in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki jih je treba spremljati

Če ima bolnica prisotno ali že prebolelo katero od spodaj naštetih stanj, oziroma če se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem, jo je treba natančno spremljati. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Cyclo-Progynova ponovijo ali poslabšajo predvsem naslednja stanja:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza
- dejavniki tveganja za tromboembolične bolezni (glejte spodaj)
- dejavniki tveganja za pojav od estrogenov odvisnih tumorjev, npr. dedna nagnjenost za raka dojke v prvem družinskem kolenu
- hipertenzija
- bolezni jeter (npr. adenom jeter)
- sladkorna bolezen s prizadetostjo žil ali brez nje
- holelitiaza
- migrena ali (hud) glavobol
- sistemski eritematozni lupus
- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza
- prolaktinom
- hereditarni angioedem

Razlogi za takojšnje prenehanje zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti, če zanj obstaja kontraindikacija, ali zaradi stanj, kot so:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter
- pomembno zvišanje krvnega tlaka
- novonastali migrenski glavobol
- nosečnost

Hiperplazija in rak endometrija

Pri ženskah z intaktno maternico se med dolgotrajnim jemanjem samih estrogenov poveča tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Opisano povečano tveganje za raka endometrija je med ženskami, ki uporabljajo samo estrogene, od 2- do 12-krat večje kot pri ženskah, ki ne uporabljajo estrogenov, in je odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena (glejte poglavje 4.8). Tveganje lahko ostane večje še vsaj 10 let po prenehanju zdravljenja.

Ciklično dodajanje progestogena vsaj 10 dni na mesec med 28 dnevnim ciklusom ali neprekinjeno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje pri ženskah, ki nimajo odstranjene maternice, prepreči povečano tveganje, ki je povezano s samo estrogenskim HNZ.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krvavitve in krvavi madeži. Če se pojavijo po nekaj časa trajajoči uporabi zdravila oziroma se nadaljujejo po prekinitvi zdravljenja, je treba raziskati vzroke, kar lahko vključuje tudi biopsijo endometrija za izključitev raka endometrija.

Rak dojke

Zbrani dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ; to tveganje je odvisno od trajanja HNZ.

Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje

- V randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju Women's Health Initiative study (WHI) in metaanalizi prospektivnih epidemioloških študij so dosledno ugotovili zvečano tveganje za raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ, ki postane očitno po približno 3 (1 - 4) letih (glejte poglavje 4.8).

Samo estrogensko HNZ

- Izsledki klinične študije WHI ne kažejo povečanega tveganja za raka dojke pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ. V opazovalnih študijah so večinoma poročali o majhnem zvečanju tveganja za raka dojke, ki je manjše kot pri ženskah, ki so uporabljale kombinacije estrogena in progestogena (glejte poglavje 4.8).

Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prekinitvi zdravljenja povečano tveganje sčasoma zmanjša, čas, potreben za vrnitev na izhodiščno stanje, pa je odvisen od trajanja predhodne uporabe HNZ. Če je ženska HNZ uporabljala več kot pet let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, predvsem kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje, poveča gostoto dojk na mamografskih posnetkih, kar lahko oteži radiološko odkrivanje raka dojke.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke.

Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinirano estrogensko in progestogensko HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju počasi zmanjšuje.

Nekatere druge študije, med njimi tudi preskušanje WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali nekoliko manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Tveganje za pojav takšnih stanj je večje v prvem letu HNZ kot kasneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofiličnimi motnjami imajo povečano tveganje za VTE, ki ga HNZ lahko še poveča. Zato je HNZ pri teh bolnicah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Med splošno znanimi dejavniki tveganja za VTE so uporaba estrogenov, starost, večji kirurški poseg, podaljšana imobilizacija, debelost (ITM > 30 kg/m²), nosečnost in obdobje po porodu, sistemski eritematozni lupus (SLE) in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni enotnega mnenja.

Kot pri vseh bolnikih je treba po kirurških posegih za preprečevanje VTE upoštevati profilaktične ukrepe. Če bo po načrtovanem kirurškem posegu sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo 4 do 6 tednov pred kirurškim posegom s HNZ začasno prenehati. Zdravljenja se ne sme ponovno začeti, dokler ženska ni povsem pokretna.

Pri ženskah, ki v osebni anamnezi nimajo VTE, imajo pa sorodnika v prvem kolenu z anamnezo tromboze v zgodnji starosti, se lahko naredi presejalni test. Pred tem je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (pri presejalnem testu se odkrije le del motenj strjevanja krvi). Če je ločeno od tromboze pri družinskih članih ugotovljena trombofilna motnja ali če je motnja "resna" (npr. pomanjkanje antitrombina, pomanjkanje proteina S ali proteina C ali kombinacija motenj), je HNZ kontraindicirano.

Pri ženskah, ki že prejemajo kronično antikoagulantno zdravljenje, je treba natančno pretehtati razmerje koristi in tveganja HNZ.

Če se po uvedbi HNZ pojavi VTE, je treba uporabo zdravila prekiniti. Bolnice je treba opozoriti, da se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo morebitni simptomi tromboembolije (npr. boleče otekanje noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Koronarna bolezen srca (KBS)

Z randomiziranimi nadzorovanimi kliničnimi študijami niso dokazali, da so ženske z ali brez obstoječe KBS, ki so prejemale kombinirano estrogensko-progestogensko ali samo estrogensko HNZ, zaščitene pred miokardnim infarktom.

Kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje

Med kombiniranim estrogensko-progestogenim HNZ je relativno tveganje za KBS nekoliko povečano. Ker je izhodiščno absolutno tveganje za bolezni koronarnih arterij močno odvisno od starosti, je število dodatnih primerov koronarne bolezni srca zaradi kombiniranega estrogensko-progestogenskega zdravljenja pri zdravih ženskah, v obdobju, ki je blizu menopavze, zelo majhno, vendar se s starostjo poveča.

Samo estrogensko zdravljenje

Izsledki randomiziranih nadzorovanih študij ne kažejo povečanega tveganja za koronarno bolezen srca pri histerektomiranih ženskah, ki prejemajo samo estrogensko HNZ.

Ishemična možganska kap

Kombinirano estrogensko-progestogensko in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali časom od menopavze ne spreminja. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali HNZ skrbno spremljati, ker so pri njih med estrogenskim zdravljenjem poročali o redkih primerih velikega zvečanja vrednosti trigliceridov v plazmi, kar je privedlo do pankreatitisa.

Estrogeni povečajo vrednosti globulina, ki veže tiroksin (TBG – *thyroxine binding globulin*) in tako povečajo vrednosti celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z jodom vezanim na beljakovino (PBI), vrednostmi T4 (s kolono ali radioimunskim preizkusom) ali T3 (z radioimunskim preizkusom). Zaradi povečanih vrednosti TBG se vezava T3 na smole zmanjša. Koncentraciji prostega T4 in prostega T3 sta nespremenjeni. Vrednosti drugih vezalnih beljakovin, npr. kortikoide vežočih globulin (CBG) ali spolne hormone vežočih globulin (SHBG), so lahko v serumu povečane, kar povzroči povečanje vrednosti kortikosteroidov oziroma spolnih steroidov v krvnem obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov so nespremenjene. Vrednosti drugih beljakovin v plazmi (angiotenzinogen/renin substrat, α_1 -antitripsin, ceruloplazmin) se lahko povečajo.

HNZ ne izboljšuje kognitivnega delovanja. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za pojav verjetne demence pri ženskah, ki začnejo uporabljati neprekinjeno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Bolnice s prolaktinomom je treba skrbno spremljati (vključno s periodičnimi merjenji vrednosti prolaktina).

Bolnice z redko dedno intoleranco za fruktozo ali galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Cyclo-Progynova

Učinkovine, ki povečujejo očistek spolnih hormonov (zmanjšujejo učinkovitost zaradi indukcije encimov)
Presnova estrogenov (in progestogenov) se lahko poveča pri sočasni uporabi učinkovin, ki inducirajo encime za presnovo zdravil, predvsem encime citokroma P450, kot so npr. antikonvulzivi (npr. barbiturati, fenitoin, primidon, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) in morda tudi felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topirammat in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Klinično lahko povečana presnova estrogenov in progestogenov zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice.

Indukcijo encimov je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Na splošno je največja indukcija encimov vidna po nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Učinkovine z različnimi učinki na očistek spolnih hormonov

Pri sočasnem zdravljenju s spolnimi hormoni lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije z zaviralci HCV, povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestogena ali obeh. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Za ugotavljanje morebitnih interakcij in z njimi povezanih priporočil je treba prebrati navodila za predpisovanje zdravil za zdravljenje HIV/HCV, ki se uporabljajo sočasno.

Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek spolnih hormonov (zaviralci encimov)

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4 kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije estrogena ali progestogena ali obeh.

Druge oblike medsebojnega delovanja

Laboratorijske preiskave

Uporaba spolnih hormonov (steroidov) lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemske koncentracije (nosilnih) beljakovin, npr. na kortikosteroide vežeči globulin in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Za več informacij glejte poglavje 4.4, »Druga stanja«.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Cyclo-Progynova ni indicirano med nosečnostjo. Če uporabnica v času zdravljenja z zdravilom Cyclo-Progynova zanosi, je treba z zdravljenjem takoj prenehati.

Klinično, podatki o uporabi norgestrela na majhnem številu izpostavljenih nosečnosti ne kažejo neželenih učinkov na plod

Izsledki večine do sedaj opravljenih epidemioloških študij glede nenamerne izpostavljenosti ploda kombinaciji estrogenov in progestogenov ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje

Zdravilo Cyclo-Progynova ni indicirano med dojenjem. Majhna količina spolnih hormonov se lahko izloča v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri uporabnicah zdravila Cyclo-Progynova niso opazili vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Resni neželeni učinki, povezani s hormonskim nadomestnim zdravljenjem, so naštetih v poglavju 4.4.

Med neželenimi učinki, opisanimi pri ženskah, ki so uporabljale hormonsko nadomestno zdravljenje (vir: podatki iz obdobja trženja), katerih povezanost z zdravilom Cyclo-Progynova ni bila ne potrjena ne zavrnjena, so še:

Organski sistem MedDRA v. 8.0	Pogosti (≥1/100 <1/10)	Občasni (≥1/1.000 <1/100)	Redki (≥1/10.000 <1/1.000)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije	
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase		
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje	anksioznost, zmanjšanje ali zvečanje libida
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	migrena
Očesne bolezni		motnje vida	neprenašanje kontaktnih leč
Srčne bolezni		palpitacije	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, slabost	dispepsija	napenjanje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji, srbenje	eritema nodosum, urtikarija	akne, hirtutizem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitve iz maternice/nožnice, vključno s krvavim izcedkom (ki med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi izginejo)	občutljive ali boleče dojke	dismenoreja, spremenjen izcedek iz nožnice, simptomi predmenstrualnega sindroma, povečanje dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem	utrujenost

Tveganje za raka dojke

- Pri ženskah, ki so kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje prejemale več kot 5 let, obstaja do 2-krat večje tveganje za raka dojke.
- Povečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko zdravljenje je manjše kot pri ženskah, ki uporabljajo kombinacije estrogena in progestogena.
- Stopnja tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljene so ocene absolutnega tveganja, ki temeljijo na rezultatih največjega randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja (študija WHI) in največje metaanalize prospektivnih epidemioloških študij.

Največja metaanaliza prospektivnih epidemioloških študij

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ
-------------------------------	--	-------------------	--

	uporabljale HNZ, v 5-letnem obdobju (50 – 54 let)*		po 5 letih
		Samo estrogensko HNZ	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinacija estrogena in progestogena	
50	13,3	1,6	8,0
* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m ²) Opomba: ker se osnovna incidenca raka dojke med državami EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.			

Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojke po 10 letih uporabe pri ženskah z ITM 27 (kg/m²)

Starost ob začetku HNZ (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki niso nikoli uporabljale HNZ v 10-letnem obdobju (50 - 59 let)*	Razmerje tveganja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 10 letih
		Samo estrogensko HNZ	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombinacija estrogena in progestogena	
50	26,6	1,8	20,8
* Na podlagi izhodiščne incidence v Angliji leta 2015 pri ženskah z ITM 27 (kg/m ²) Opomba: Ker se osnovna incidenca raka dojke med državami EU razlikuje, se sorazmerno spreminja tudi število dodatnih primerov raka dojke.			

Študije US WHI – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5-letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 5 letih (95 % interval zaupanja)
		Samo konjugiran konjski estrogen	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^{*3}
		Konjugiran konjski estrogen in medroksiprogesteron acetat‡	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* ³ Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki niso imele povečanega tveganja za raka dojke ‡ Če je bila analiza omejena na ženske, ki pred študijo niso uporabljale HNZ, v prvih 5 letih zdravljenja ni bilo opaznega večjega tveganja; po 5 letih pa je bilo tveganje večje kot pri ženskah, ki niso uporabljale HNZ.			

Tveganje za raka endometrija

Ženske po menopavzi, ki imajo maternico

Tveganje za raka endometrija je približno 5 na 1.000 žensk, ki imajo maternico in ne uporabljajo HNZ. Pri ženskah, ki imajo maternico, se samo estrogensko HNZ ne priporoča, ker poveča tveganje za raka endometrija (glejte poglavje 4.4).

Glede na trajanje samo estrogenskega zdravljenja in odmerka estrogena se je tveganje za raka endometrija v epidemioloških študijah razlikovalo za 5 do 55 dodatnih potrjenih primerov na 1.000 žensk, starih od 50 do 65 let.

Dodatek progestogena samo estrogenskemu zdravljenju za vsaj 10 dni na ciklus lahko prepreči to povečano tveganje. V študiji MWS petletno kombinirano (sekvenčno ali neprekinjeno) HNZ ni povečalo tveganja za raka endometrija (relativno tveganje 1,0 (0,8 – 1,2)).

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombiniranega estrogensko-progestogenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Metaanaliza 52 epidemioloških študij je pokazala povečano tveganje za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43; 95 % interval zaupanja 1,31 - 1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodatnen primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2.000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo, ki se pogosteje pojavi v prvem letu hormonskega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Prikazani so izsledki študij WHI:

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE po 5 letih uporabe

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5-letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ
Samo estrogen peroralno^{*4}			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinacija estrogena in progestogena peroralno			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*⁴ študija pri ženskah, ki nimajo maternice

Tveganje za koronarno bolezen srca

Tveganje za koronarno bolezen srca je rahlo povečano pri ženskah, starejših od 60 let, ki uporabljajo kombinirano estrogensko-progestogensko HNZ (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

Uporaba samo estrogenskega in estrogensko-progestogenskega zdravljenja je povezana z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap ni povečano med HNZ.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker pa je izhodiščno tveganje zelo odvisno od starosti, se celotno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo poveča (glejte poglavje 4.4).

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap^{*5} po 5 letih uporabe

Starost (leta)	Incidenca na 1.000 žensk, ki so prejemale placebo v 5 letnem obdobju	Razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ po 5 letih
----------------	--	---	---

50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
---------	---	-----------------	-----------

*⁵ niso razlikovali med ishemično in hemoragično možgansko kapjo

Poročali so tudi o drugih neželenih učinkih, povezanih z estrogensko-progestogenskim zdravljenjem, kot so:

- bolezni žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- verjetnost demence pri ženskah, starejših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti so pokazale, da po nenamernem zaužitju večkratnih dnevni odmerkov ne obstaja nevarnost akutne toksičnosti.

Preveliko odmerjanje lahko povzroči navzeo in bruhanje, pri nekaterih ženskah pa se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev. Specifičnega antidota ni, zato mora biti zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogene, dvo- ali trifazna zdravila, oznaka ATC: G03FB01

- Estradiolvalerat

Učinkovina, estradiolvalerat, predzdravilo sintetičnega 17 β -estradiola, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu. Nadomešča zmanjšano nastajanje estrogena pri ženskah po menopavzi in lajša pomenopavzne simptome.

Estrogeni preprečujejo izgubo kostne mase po menopavzi oz. ovariectomiji.

- Norgestrel

Učinkovina norgestrel, je sintetični progestogen. Estrogeni spodbujajo rast endometrija, zato neoponirani estrogeni povečajo tveganje za hiperplazijo in raka endometrija. Dodatek progestogena norgestrela, pri ženskah, ki nimajo odstranjene maternice, zelo zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija, ki bi lahko nastala zaradi delovanja estrogenov.

Glede na sestavo in sekvenčni režim jemanja zdravila Cyclo-Progynova, ki vključuje 11-dnevno zdravljenje samo z estrogenom, 10-dnevno kombinirano estrogensko-progestogensko zdravljenje in 7-dnevno obdobje brez jemanja zdravil, se pri ženskah z intaktno maternico, ki zdravilo jemljejo redno, vzpostavi menstruacijski cikel.

Uporaba zdravila Cyclo-Progynova ne zavre ovulacije in skoraj ne vpliva na endogeno nastajanje hormonov.

Podatki iz kliničnih preskušanj

- Lajšanje simptomov zaradi pomanjkanja estrogenov in krvavitve
 - V klimakteriju lahko zmanjšanje in končno prenehanje izločanja estradiola iz jajčnikov povzroči nestabilno termoregulacijo in povzroča vročinske navale, povezane z motnjami spanja in s prekomernim znojenjem ter urogenitalno atrofijo, ki se kaže kot suhost nožnice, disparevnija in urinska inkontinenca. Manj značilni simptomi, ki pa jih pogosto omenjajo kot del klimakteričnega sindroma, so angini pektoris podobne težave, palpitacije, razdražljivost, živčnost, pomanjkanje energije in sposobnosti zbranosti, pozabljivost, izguba libida in bolečine v sklepih in mišicah. Pri ženskah v menopavzi HNZ olajša številne simptome, ki se pojavijo zaradi pomanjkanja estradiola.
 - HNZ ugodno vpliva na vsebnost kolagena v koži in debelino kože ter lahko upočasni nastajanje kožnih gub.
 - Do lajšanja pomenopavznih simptomov je prišlo v prvih tednih zdravljenja.
 - Dodatek progestogena estrogenskemu zdravljenju za vsaj 10 dni na cikel kot je v zdravilu Cyclo-Progynova zmanjša tveganje za hiperplazijo endometrija in tudi dodatno tveganje za nastanek adenokarcinoma pri ženskah z intaktno maternico. Dodatek progestogena estrogenskemu zdravljenju ni vplival na učinkovitost estrogena za odobrene indikacije.
- Preprečevanje osteoporoze
 - Pomanjkanje estrogenov po menopavzi je povezano s povečano resorpcijo kosti in zmanjšanjem kostne mase. HNZ zmanjša resorpcijo kosti in upočasni ali ustavi izgubljanje kostne mase po menopavzi. Ni dokazov, da HNZ obnovi kostno maso na raven pred menopavzo.
 - Učinek estrogenov na mineralno kostno gostoto je odvisen od odmerka. Bolnica je zaščitena ves čas trajanja zdravljenja. Po prenehanju HNZ je hitrost izgubljanja kostne mase podobna kot pri nezdravljenih ženskah.
 - Izsledki študije WHI in metaanaliz preskušanj kažejo, da uporaba HNZ (samo estrogena ali v kombinaciji s progestogenom) – predvsem pri zdravih ženskah – zmanjša tveganje za zlom kolka, vretenc in druge zlome, povezane z osteoporozo. HNZ lahko prepreči tudi zlome pri ženskah z majhno kostno gostoto in/ali osteoporozo, vendar je dokazov za ta učinek malo.

Opazovalne študije in študija WHI s konjugiranimi konjskimi estrogeni (CEE) v kombinaciji z medroksiprogesteron acetatom (MPA) kažejo na zmanjšanje morbidnosti zaradi raka debelega črevesa pri pomenopavznih ženskah, ki uporabljajo HNZ. V študiji WHI pri uporabi le CEE niso opazili zmanjšanja tveganja. Ni znano, ali ti izsledki veljajo tudi za ostala zdravila za HNZ.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Estradiolvalerat

Absorpcija

Estradiolvalerat se po zaužitju hitro in popolnoma absorbira. Razcep na estradiol in valeriansko kislino poteka med absorpcijo v črevesni sluznici ali med prvim prehodom skozi jetra. Sočasno se estradiol zelo hitro presnovi v estron, estradiol in estron sulfat. Po peroralnem vnosu estradiolvalerata je v obliki estradiola biološko uporabnega okrog 3 % odmerka. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost estradiola.

Porazdelitev

Po zaužitju ene tablete je največja serumska koncentracija estradiola (okoli 30 pg/ml) dosežena v 4 do 9 urah; po 24 urah se zmanjša na 15 pg/ml.

Estradiol se veže na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG), vendar slabše kot levonorgestrel. Vrednost prostega estradiola v serumu je 1 do 1,5 %, vezanega na SHBG pa od 30 do 40 %.

Navidezni volumen porazdelitve estradiola po enkratnem intravenskem vnosu je 1 l/kg.

Biotransformacija

Po razcepu eksogenega estradiolvalerata sledi presnova, ki je enaka kot pri endogenem estradiolu. Estradiol se presnovi predvsem v jetrih, pa tudi v črevesju, ledvicah, skeletnem mišičju in tarčnih organih. Pri tem nastanejo estron, estriol, kateholestrojeni, sulfatni in glukuronidni konjugati teh snovi, katerih estrogensko delovanje je izrazito manjše ali ga sploh ni.

Izločanje

Celotni serumski očistek estradiola po posamičnem intravenskem vnosu je zelo spremenljiv; v območju od 0,17 do 0,50 ml/s/kg. Določen delež estradiolskih presnovkov se izloči v žolč in gre skozi t. i. enterohepatični obtok. Na koncu se estradiolski presnovki v glavnem izločijo kot sulfati in glukuronidi s sečem.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Po večkratnem odmerjanju se v primerjavi z enkratnim odmerkom doseže 2-krat večjo serumsko koncentracijo estradiola. V povprečju je koncentracija estradiola med 30 do 60 pg/ml. Estron, ki je estrogensko šibkejši presnovek, doseže 8-kratno, estron sulfat pa 150-kratno koncentracijo v serumu. Po končanem zdravljenju z zdravilom Cyclo-Progynova se vrednosti estradiola in estrona v 2 do 3 dneh vrnejo na stanje pred zdravljenjem. Koncentracija estrogena se med fazo zdravljenja s samim estradiolvaleratom ne razlikuje očitno od koncentracije estradiolvalerata v kombinaciji z norgestrelom.

- Norgestrel

Absorpcija

Po peroralni uporabi se norgestrel hitro in popolnoma absorbira. Aktivna sestavina racemata norgestrela je levonorgestrel, ki postane iz racemata popolnoma biološko uporaben in predstavlja približno polovico odmerka norgestrela.

Porazdelitev

V povprečju doseže levonorgestrel največjo plazemsko koncentracijo 7 do 8 ng/ml že v 1 do 1,5 ure po enkratnem odmerku zdravila Cyclo-Progynova. Posledično se plazemska koncentracija levonorgestrela zmanjšuje dvofazno s srednjim končnim razpolovnim časom 27 ur in doseže najmanjšo vrednost (približno 1 ng/ml) 24 ur po odmerku.

Levonorgestrel se veže na albumin in SHBG. Samo približno 1 do 1,5 % celotne koncentracije levonorgestrela v plazmi je prostega. Sorazmerni deleži prostega, na albumine ter na SHBG vezanega

levonorgestrela so zelo odvisni od koncentracije SHBG v plazmi. Po indukciji vezavnih proteinov se na SHBG vezani delež poveča, delež prostega in na albumin vezani delež pa se zmanjšata. Na koncu samo estrogenske faze ciklusa zdravljenja z zdravilom Cyclo-Progynova doseže SHBG največjo plazemsko koncentracijo, ki se nato najbolj zmanjša na koncu kombinirane faze. Tako je prosti delež levonorgestrela približno 1 % na začetku in približno 1,5 % na koncu kombinirane faze. Ustrezna deleža na SHBG vezanega levonorgestrela sta 70 % na začetku in 65 % na koncu te faze.

Biotransformacija

Norgestrel se popolnoma presnovi. Presnova levonorgestrela poteka po znanih presnovnih poteh steroidov. Farmakološko aktivni presnovki niso znani.

Izločanje

Celotni očistek levonorgestrela je približno 0,017 ml/s/kg.

Razpolovni čas je približno 1 dan in približno enak delež presnovkov norgestrela se izloči s sečem in žolčem.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Glede na serumski razpolovni čas izločanja levonorgestrela, ki znaša 24 ur, bi pričakovali kopičenje zdravila v serumu. V skladu s tem je mogoče pri večkratni uporabi ugotoviti izrazito povečanje koncentracije na približno 1 ng/ml. Ker se med zdravljenjem sočasno spremeni sposobnost vezave na proteine (zmanjšanje koncentracije SHBG), se serumska koncentracija levonorgestrela na začetku in koncu 10-dnevne kombinirane estrogensko-progestogenske faze zdravljenja dejansko ne razlikuje. Zato po večkratni uporabi zdravila Cyclo-Progynova, ni mogoče ugotoviti kopičenja levonorgestrela v serumu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Izsledki študij toksičnosti, ki so vključevale tudi študije tumorogenosti, pri večkratnem odmerjanju z obema učinkovinama, niso dokazali tveganja pri uporabi pri ljudeh. Vendar je treba upoštevati, da spolni steroidi lahko pospešujejo rast določenih, od hormonov odvisnih tumorjev in tkiv.

Embriotoksičnost/teratogenost

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja z levonorgestrelom niso pokazale teratogenega potenciala in tveganja za virilizacijo ženskih plodov, ki bi bila povezana z delnim androgenskim učinkom te učinkovine v terapevtskih odmerkih. Kljub temu je zdravilo Cyclo-Progynova kontraindicirano v nosečnosti.

Ker uporaba estradiolvalerata ne povzroči nefizioloških koncentracij estradiola v serumu, ni znakov, da bi ta učinkovina ogrožala plod.

Mutagenost

Študije *in vitro* in *in vivo* s 17 β -estradiolom ali levonorgestrelom (farmakološki aktivni enantiomer norgestrela) niso pokazale mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Bela obložena tableta

- jedro

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 25
smukec
magnezijev stearat

- obloga
saharoza
povidon 90
makrogol 6000
kalcijev karbonat
smukec
montanglikolni vosek

Svetlorjava obložena tableta

- jedro
laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 25
smukec
magnezijev stearat

- obloga
saharoza
povidon 90
makrogol 6000
kalcijev karbonat
smukec
85 odstotni glicerol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

škafka z 21 obloženimi tabletami v pretisnem omotu (11 belih in 10 svetlorjavih tablet)

Zdravilo Cyclo-Progynova je v pretisnih omotih iz prosojnega filma, izdelanega iz polivinilklorida, in aluminijaste folije (spodnja površina za vroče lepljenje).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00432/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. 05. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 01. 04. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 11. 2020