

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGYNEX 100 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Mikronize Progesteron 100 mg

Yardımcı madde(ler):

Araşit yağı 149 mg

Lesitin (soya) 1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Obstetrik endikasyonlar (Vaginal form)

Erken doğum eyleminin önlenmesinde:

- Obstetrik öyküsünde 20-37 haftalar arasında erken doğum yapmış hastalarda yalnız obstetrik öyküye dayanarak
- Gebelik 16-20 haftasından başlayarak 37. haftaya kadar
- 22-26 gebelik haftalarında transvaginal ultrasound ile servikal uzunluk ölçümü ile risk taşıyan gebelerde 37. haftaya kadar

Jinekolojik endikasyonlar (Oral)

- Endometrial hiperplazi
- Gebelik dışlanmış hastalarda sekonder amenore
- Luteal faz yetmezliğine bağlı infertilitede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Obstetrik endikasyonlar (Vaginal yol)

Erken doğum eyleminin önlenmesinde:

- 20-37 haftalar arasında erken doğum yapmış hastalarda öyküye dayanarak
- Gebeliğin 16-20 haftasından başlayarak 37. haftaya kadar

- 22-26 gebelik haftalarında transvaginal ultrasound ile servikal uzunluk ölçümü sonrası preterm eylem açısından risk taşıdığı düşünülen gebelerde 37. haftaya kadar 200 mg vajinal gece yatarken

Jinekolojik endikasyonlar (Oral)

- Endometrial hiperplazide 12 gün boyunca 200 mg gece yatarken oral doz
- Gebelik harici sekonder amenorede 10 gün boyunca 400 mg oral doz gece yatarken
- Luteal faz yetmezliğine bağlı infertilite 200 – 400 mg oral doz verilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama sıklığı ve süresi doktor tarafından belirlenir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Progestan kapsül, çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Östrojenlerle birlikte kullanıldığında, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Bilinen, geçmişte ya da şüphelenilen meme kanseri olanlarda
- Bilinen veya şüphe edilen östrojene bağlı malign tümörleri (örneğin genital yol karsinoması) olanlarda

- Nedeni belli olmayan vajinal kanamalarda
- Tromboflebit
- Geçmişte veya mevcut tromboembolizm bozukluklarında (örneğin, derin venöz tromboz, pulmoner emboli)
- Bilinen trombofilik bozukluklarda
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testleri normale dönemediği sürece karaciğer hastalığı öyküsü olanlarda
- Bölüm 6.1'de listelenen aktif maddelere veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Porfiriya'da
- Beyin kanamasında

PROGYNEX, fıstık yağı (araşit yağı) ve lesitin (soya) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya karşı allerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

- Menopoz sonrası semptomların tedavisinde, hormon replasman tedavisi (HRT) yalnızca yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomlar için kullanılmalıdır. Her durumda, risk ve fayda değerlendirilmesi en az yılda bir kez dikkatle yapılmalıdır ve HRT, yalnızca fayda riskten fazla olduğu sürece sürdürülmelidir.
- Erken menopoz tedavisinde HRT ile ilgili risklere ilişkili bulgular sınırlıdır. Bununla birlikte, genç kadınlarda mutlak risk seviyesinin düşük olması nedeniyle, bu kadınlar için yarar ve risk dengesinin yaşlı kadınlara göre daha olumlu olabileceği düşünülmektedir.

PROGYNEX aşağıdaki durumlarda uygun değildir:

- Prematüre doğum tedavisinde veya
- Kontraseptif olarak

Önlemler

Medikal değerlendirme/takip

HRT, başlatılmadan ya da tekrarlanmadan önce tam bir kişisel ve ailesel tıbbi geçmiş alınmalıdır. Fiziksel (pelvik ve meme muayenesi dahil) muayene, tıbbi geçmiş, kontrendikasyonlar ve uyarılar dikkate alınarak yapılmalıdır. Tedavi sırasında, periyodik kontroller, her bir kadına özgü sıklıkta ve doğada önerilir. Kadınlara, doktorlarına ve hemşirelerine memelerinde hangi değişikliklerin gerçekleştiğini bildirmek için bilgi verilmelidir (bkz. "Meme kanseri"). Uygun görüntüleme araçları da (örneğin mamografi)

dahil olmak üzere araştırmalar, halihazırda kabul gören ve bireyin klinik gereksinimlerine göre adapte edilen tarama uygulamalarına göre yürütülmelidir.

Gözetim gerektiren koşullar

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri mevcutsa, daha önce gerçekleşmişse ve/veya hamilelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetliyse, hasta yakından gözlemlenmelidir. Bu koşulların, özellikle PROGYNEX ile tedavi sırasında tekrarlayabileceği veya şiddetlenebileceği dikkate alınmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (rahim urları) ya da endometriyoz
- Tromboembolik bozukluklar için risk faktörleri (aşağıya bakınız)
- Östrojen bağımlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumlu ya da tutulumsuz şeker hastalığı
- Kolelityaz
- Migren veya (şiddetli) başağrısı
- Sistematik lupus eritematoz
- Endometriyal hiperplazi öyküsü (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otokleroz
- Ödem (örneğin kalp rahatsızlığı, böbrek hastalığı)
- Depresyon
- Fotosensitivite

Tedavinin hemen durdurulması için sebepler

Bir kontrendikasyon bulunduğunda ve aşağıdaki hallerde tedavi durdurulmalıdır:

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

Endometriyal hiperplazi ve karsinom

Sağlam bir uterusu sahip kadınlarda, östrojenler tek başına uzun süreli olarak uygulandığında, endometrial hiperplazisi ve karsinoma riski artar. Östrojen kullanan kullanıcılar arasında bildirilen endometriyal kanser riskinde artış, tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak kullanıcı olmayanlara kıyasla 2 ila 12 kat daha fazla değişmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi durdurulduktan sonra risk, en az 10 yıl daha yüksek olabilir.

Histerektomi yapılmamış kadınlarda 28 günlük döngü içinde ayda en az 12 gün için tedaviye progesteron eklenmesi ya da kombine östrojen-progesteron tedavisinin devamı, tek başına östrojen HRT'si ile ilişkili risk artışını önler.

Tedavinin ilk aylarında ani kanama ve lekelenme meydana gelebilir. Ani kanama devam ederse, döngü başına 25 gün boyunca daha düşük bir doz PROGYNEX düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2)

Tedaviden bir süre sonra ani kanama veya lekelenme ortaya çıkarsa veya tedavinin kesilmesinden sonra da devam ederse, bu durumun sebebi, endometriyal maligniteyi hariç tutmak için endometriyum biyopsisi de içerecek şekilde araştırılmalıdır.

Meme kanseri

Tüm bulgular, kombine östrojen-progestagen ve muhtemelen de sadece östrojen HRT alan kadınlarda HRT almanın süresine bağlı olarak meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Kombine östrojen-progestagen tedavisi

- Yaklaşık 3 yıl sonra belirginleşen HRT (bkz. Bölüm 4.8) için kombine östrojen-progestagen kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde artış gözlemlenmekte olan randomize plasebo kontrollü çalışma (Kadın Sağlığı Girişimi çalışması (WHI) ile epidemiyolojik çalışmalar uyumludur.

Aşırı risk, kullanımdan birkaç yıl sonra belirginleşir, ancak tedaviyi bıraktıktan sonra birkaç (en çok beş) yıl içinde referans değerine döner.

HRT, özellikle de östrojen-progestagen kombine tedavisi, mamografi görüntülerinin yoğunluğunu arttırarak meme kanserinin radyolojik olarak algılanmasını olumsuz yönde etkileyebilir.

Over kanseri

Over kanseri meme kanserinden çok daha seyrek. Östrojen içeren HRT ürünlerinin uzun süreli (en az 5-10 yıl) kullanımı, over kanseri riskini biraz arttırmıştır (bkz. Bölüm 4.8). WHI araştırması da dahil olmak üzere bazı çalışmalar, kombine HRT'lerin uzun süreli kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk oluşturduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

HRT, venöz tromboemboli (VTE) (örn. derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişme riskini 1.3-3 kat artırır. Böyle bir olayın HRT'nin ilk yılında ortaya çıkışı daha sonra ortaya çıkmasından daha olasıdır. (bkz. Bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumları olan hastalarda VTE riski artmıştır ve HRT bu riske eklenebilir. Bu nedenle HRT bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

VTE için östrojen, yaşlılık, büyük cerrahi işlem, uzun immobilizasyon, obezite (BMI>30 kg /m²), gebelik / doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve kanser gibi genel kabul görmüş risk faktörleri bulunmaktadır. Varikoz venlerinin VTE'de olası rolü netlik kazanmamıştır.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi cerrahi işlemi takiben VTE'yi önlemek için profilaktik önlemlerin alınmasının gerektiği düşünülmelidir. Eğer uzamış immobilizasyon elektif cerrahiye takip etmek içinse, 4-6 hafta önce HRT'yi geçici olarak durdurmak önerilir. Hasta tamamen düzelineye kadar tedavi tekrar başlatılmamalıdır.

VTE geçmişi olmayan, ancak genç yaşta tromboz öyküsü olan birinci derece akrabası olan kadınlarda, sınırlamalara ilişkin dikkatli danışmanlık verildikten sonra tarama önerilebilir (taramayla trombofilik kusurların yalnızca bir kısmı tespit edilir).

Aile üyelerinde tromboz ile ayrılan veya defekti "ciddi" (örneğin, antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya kusurların bir kombinasyonu) olan bir trombofilik kusur tespit edilirse HRT kontrendikedir.

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

VTE tedavi başlattıktan sonra gelişirse, ilaç kesilmelidir. Potansiyel bir tromboembolik semptom (örneğin, bir bacağın ağrılı şişmesi, göğüste ani ağrı, dispne) fark edilirse, hastalara hemen doktorlarıyla temasa geçmeleri söylenmelidir.

Koroner arter hastalıkları (KAH)

Randomize kontrollü çalışmalar, kombine östrojen-progestagen veya sadece östrojen HRT alan koroner arter hastalığı olan ya da olmayan kadınlarda miyokard enfektüsüne karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermemiştir.

Kombine östrojen-progestagen tedavisi

- Kombine östrojen + progestagen HRT kullanımı sırasında KAH'ın relatif riski biraz artar. Başlangıçtaki mutlak KAH riskinin yaşa bağlı olduğu düşünülürse, menopoza yakın sağlıklı kadınlarda östrojen + progestagen kullanımına bağlı ekstra KAH vakaları çok daha düşük olmakla birlikte, daha ileri yaşlarda ortaya çıkacaktır.

İskemik inme

Kombine östrojen-progestagen ve sadece östrojen tedavisi, iskemik inme riskinde 1.5 kat artış ile ilişkilidir. Relatif risk, yaş ya da menopoz süresi ile değişmez. Bununla birlikte, temel inme riski fazlasıyla yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda ortalama inme riski yaşla birlikte artacaktır (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer durumlar

HRT kullanımını kognitif fonksiyonu iyileştirmez. 65 yaşından sonra kesintisiz kombine veya sadece östrojen HRT kullanmaya başlayan kadınlarda muhtemel demans riskinde artışa dair bazı kanıtlar bulunmaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Öte yandan, ketokonazol ve CYP450-3A4'in diğer inhibitörleri, örneğin ritonavir ve nelfinavir, progesteronun biyoyararlanımını artırabilir. Progesteronun, insan karaciğer mikrozomları tarafından metabolizması, ketokonazol (IC50 <0.1 µM) ile inhibe edilmiştir.

Progesteron, bromokriptinin etkileri ile karışabilir ve siklosporinin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Progesteron, hepatik ve/veya endokrin fonksiyonların laboratuvar test sonuçlarını etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

PROGYNEX gebelik süresince endike değildir.

Tedavi süresince hamile kalınırsa, PROGYNEX derhal kesilmelidir.

Klinik olarak, progesterona maruz kalmış çok sayıda gebelerden elde edilen veriler, progesteronun fetüs üzerinde advers etkisinin olmadığını göstermektedir. Östrojen+progesteron kombinasyonlarına istenmeyen fetal maruz kalma ile ilgili bugüne kadar birçok epidemiyolojik çalışmadan elde edilen sonuçlar, teratojenik veya foetotoksik etkilerinin olmadığını göstermektedir.

Gebeliğin birinci trimsterinden sonra progesteron verilmesi gravidik kolestazi açığa çıkarabilir.

Laktasyon dönemi

PROGYNEX emzirme süresince endike değildir.

Tespit edilebilir miktarda progesteron anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler, ağırlıklı olarak progesteronun oral uygulanmasından elde edilen kapsamlı pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır.

Sistem organ sınıfları	Yaygın ≥1/100; <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000; ≤1/100	Seyrek ≥1/10000; ≤1/1000	Çok seyrek ≤1/10000
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	-Değişen periodlar -Amenore -İnterküran kanama	-Mastodini		
Sinir sistemi hastalıkları	-Baş ağrısı	-Sersemlik -Baş dönmesi		-Depresyon
Gastrointestinal hastalıklar		-Kusma -İshal -Kabızlık	Bulantı	

Hepatobiliyer hastalıklar		-Kolestatik sarılık		
Bağıışıklık sistemi hastalıkları				-Ürtiker
Deri ve deri altı doku hastalıkları		-Prurit -Akne		-Kloazma

Uyuşukluk veya geçici baş dönmesi, ilacın alınmasından 1-3 saat sonra ortaya çıkabilir. Yatmadan önce olan dozun ayarlanması ve dozun azaltılması bu etkileri azaltabilir.

Östrojen ile birlikte kullanıldığında, aşağıdakiler geçerlidir.

Meme kanseri riski

5 yıldan uzun süre kombine östrojen-progestagen tedavisi alan kadınlarda tespit edilen meme kanseri riskinin 2 kat arttığı rapor edilmiştir.

Östrojen tedavisi alan kullanıcılar için herhangi bir artmış risk, östrojen-progestagen kombinasyonlarının kullanıcılarında görülen riskten önemli ölçüde daha düşüktür.

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

Geniş çaplı randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI-çalışması) ve geniş çaplı epidemiyolojik çalışmanın (MWS) sonuçları sunulmuştur.

Milyon kadın çalışması- 5 yıllık kullanım sonrasında meme kanserinin tahmini ek riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık dönemde HRT kullanan her 1000 kişi için ek vakalar * 2	Risk oranı ve % 95 CI#	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı için ek vakalar (% 95 CI)
Sadece östrojen HRT			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Kombine östrojen-progestagen			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
#ortalama risk oranı. Risk oranı sabit değildir; kullanım süresi arttıkça artacaktır.			
Not: Meme kanserinin arka plan insidansı AB ülkesine göre farklılık gösterdiğinden, ek meme kanseri vakalarının sayısı da orantılı olarak değişecektir.			

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

Yaş aralığı (yıl)	5 yılda plasebo kolunda her 1000 kadına göre görülme	Risk oranı ve % 95 CI	5 yılda 1000 HRT kullanıcısı için ek vakalar (% 95 CI)
CEE sadece-östrojen			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	<u>-4 (-6-0)*3</u>
CEE + MPA östrojen & progesteron ‡			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	<u>+4 (0-9)</u>

‡Analiz, çalışmadan önce HRT kullanmayan kadınlarla sınırlı olduğunda, tedavinin ilk 5 yılı boyunca belirgin bir risk artışı yoktu: 5 yıl sonra risk sigara kullananlardan daha yüksekti.

2* Gelişmiş ülkelerdeki temel insidans oranlarından alınmıştır

3* Uterusu olmayan, meme kanseri riskinde bir artış göstermeyen kadınlarda WHI çalışması

Endometrial kanser riski

Postmenopozal uteruslu kadınlar.

HRT kullanmayan ve uterusu olan her 1000 kadından 5'inde endometrial kanser riski vardır.

Uterusu olan kadınlarda, endometrial kanser riskini arttırdığı için sadece östrojen HRT kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Östrojen kullanım süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak, epidemiyoloji çalışmalarında endometrial kanser riskinde artış, 50-65 yaş aralığında her 1000 kadında tespit edilen ekstra olgu sayısı 5 ile 55 arasında değişmektedir.

Progesteronun, östrojen tedavisine siklus başına en az 12 gün süreyle eklenmesi, bu artmış riski önleyebilir. Milyon Kadınlar Çalışmasında (MWS) beş yıllık kombine (sıralı veya sürekli) HRT kullanımı endometrial kanser riskini arttırmadı (RR 1.0 (0.8-1.2)).

Over kanseri

Uzun süre sadece-östrojen ve kombine östrojen-progesteron HRT kullanımı, over kanseri riskini biraz artmıştır. Milyon Kadın Çalışmasında 5 yıl HRT kullanımı 2500 kullanıcı başına 1 ekstra sonuç vermiştir.

Venöz tromboembolizm riski

HRT, venöz tromboemboli (VTE) (örn. derin ven trombozu veya pulmoner emboli) gelişme riskini 1.3-3 kat artırır. Böyle bir olayın ortaya çıkışı HT kullanımının ilk yılında daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.4). WHI çalışmalarının sonuçları sunulmuştur:

WHI Çalışmaları - 5 yıldan fazla kullanıldığında ek VTE riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yılda plasebo kolunda 1000 kadına göre görülme oranı	Risk oranı ve % 95 CI	1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar
Oral östrojen*4			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 – 10)
Oral kombine östrojen-progesteron			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1 – 13)

4* uterusu olmayan kadınlarda yapılan çalışma

Koroner arter hastalığı riski

60 yaş üzeri kombine östrojen progesteron HRT kullananlarda koroner arter hastalığı riski biraz artar (bkz. Bölüm 4.4).

İskemik inme riski

Östrojen ve östrojen + progestagen terapisinin kullanımı, relatif olarak 1,5 kat artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. HRT kullanımı sırasında hemorajik inme riski artmaz.

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

Kombine WHI çalışmaları - Ek iskemik inme riski * 5 yılın üzerinde 5 kullanıcı

Yaş aralığı (yıl)	5 yılın üzerinde plasebo kolunda 1000 kadına göre insidans	Risk oranı ve % 95 CI	Her 1000 HRT kullanıcısı başına ek vakalar
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

5 * iskemik ve hemorajik inme arasında fark tespit edilmedi.

Östrojen / progestagen tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilen diğer advers etkiler

- Kaşıntı
- Ağırlık değişiklikleri
- Libidoda değişiklik
- Deri ve derialtı doku hastalıkları: eritema multiforme, eritema nodozum, vasküler purpura
- Ateşlenme
- İnsomni
- Alopesi

- Hirsutizm
- Safra kesesi hastalığı
- 65 yaşında olası demans (bkz. Bölüm 4.4).

Vajinal yol ile:

Farklı klinik araştırmalar sırasında hiçbir yerel intolerans (yanma, prurit veya yağlı akıntı) gözlenmemiştir.

Klinik araştırmalarda tavsiye edilen dozlarda sistemik yan etkiler, özellikle uyuklama veya baş dönmesi bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri uyuşukluk, baş dönmesi, öfori veya dismenore içerebilir. Tedavi gözlem ve gerekirse semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Progestojenler

ATC kodu: G03DA04

Etki mekanizması

Progesteron, korpus luteum ve plasentanın ana hormonu olan doğal bir progestojendir. Proliferasyon fazını sekretuar fazına dönüştürerek endometriyum üzerine etki eder. Mikronize progesteron, tam sekretuar endometriyumun indüksiyonu ve özellikle gestajen, antiöstrojenik, hafif anti-androjenik ve antialdosteron etkileri ile endojen progesteronun tüm özelliklerine sahiptir.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Östrojen endometriyumun büyümesini kolaylaştırdığından karşılanmamış östrojenler endometriyal hiperplazisi ve kanser riskini artırır. Progesteron ilavesi, histerektomi uygulanmayan kadınlarda östrojen kaynaklı endometriyal hiperplazi riskini önemli ölçüde azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Progesteron doğal bir projestindir. Kimyasal yapısı insanda üretilene özdeştir.

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

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

Oral kullanım

Emilim:

Mikronize progesteron sindirim sistemi tarafından emilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalar, 2 kapsülün (200 mg) oral yoldan verilmesinden sonra plazma progesteron düzeylerinin, 2.2 ± 1.4 saat içinde C_{max} $13.8ng / ml \pm 2.9ng / ml$ değerine ulaşması için arttığını göstermiştir. Gözlemlenen eliminasyon yarı ömrü 16.8 ± 2.3 saattir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Progesteron öncelikli olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Ana plazma metabolitleri 20α hidroksi- $\Delta 4 \alpha$ -prenolon ve 5α -dihidroprogesterondur. Bazı progesteron metabolitleri safradan atılır ve bunlar dekonjugasyona tabi tutulabilir ve indirgenme, dehidroksilasyon ve epimerizasyon yoluyla bağırsakta daha da metabolize edilebilir. Ana plazma ve idrar metabolitleri, korpus luteumun fizyolojik salınımı sırasında bulunanlara benzerdir.

Eliminasyon:

Üriner eliminasyon % 95 oranında, glükuronidasyon metabolitleri, çoğunlukla 3α , 5β -pregnanediol (pregnandiol) şeklinde gözlenmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mikronize progesteronun farmakokinetiği uygulanan dozdan bağımsızdır. Bazı bireyler arası farklılıklar olmasına rağmen, posolojinin bireysel uyarlanmasına izin verilerek aynı bireysel farmakokinetik özellikler birkaç ay boyunca muhafaza edilmiştir ve ilacın öngörülebilir yanıtını belirten tepkiler geldi.

Yaşlılarda da yukarıda anlatıldığı gibidir.

Vajinal kullanım:

Emilim:

Progesteron vajinal olarak uygulandıktan sonra hızla emilir. Uygulamadan 2-6 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. 100 mg progesteronun sabah ve akşam uygulaması 24 saat içinde ortalama $9,7 ng/ml$ 'lik bir konsantrasyon sağlar. 200 mg/saat'lik yüksek dozlar ile elde edilen progesteron konsantrasyonları, gebeliğin ilk trimesteri sırasında tanımlanan progesteron konsantrasyonları ile karşılaştırılabilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Vajinal uygulamayı takiben ilk geçiş metabolizması nedeniyle sadece pregnanolon ve 5 α -dihidroprogesteron'un düşük plazma düzeyleri tespit edilir.

Eliminasyon:

Progesteron, idrar yolu ile 3- α , 5- β - pregnandiöl formunda elimine edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri:

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, kanserojen potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi konusundaki geleneksel çalışmalara dayanarak insanlarda herhangi bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Araşit yağı
Lesitin (soya)
Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserin
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 yumuşak kapsüllük Alu / PVC blister ambalajlar

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmako Eczacılık A.Ş
Bağlarbaşı Gazi Cad. Görümce sok. No: 6
Üsküdar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

210/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.04.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ