

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
CYCLOGEST® 400 mg vajinal ovül

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

Etkin madde:

1 ovül içinde 400 mg progesteron

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Vajinal veya rektal uygulama için ovül.
Beyazımsı oblong ovül.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1 **Terapötik endikasyonlar**

CYCLOGEST® endikasyonu, Premenstrüel sendromun tedavisidir. Yardımcı üreme tekniklerine destek olarak fertilize ovumun implantasyonunun sağlanması ovül formunun endikasyonları arasında yoktur.

4.2 **Pozoloji ve uygulama şekli**

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz 200-800 mg arasındadır. Bu da doktorunuzun önerisi sonucu kullanılan uygun form ile günde tek seferde veya sabah akşam olmak üzere günde iki seferde vajinal veya rektal (makattan) uygulanarak kullanılır.

Premenstrüel Sendrom tedavisi için tedaviye menstural siklusun 14. günü başlanmalıdır. Eğer semptomlar ovülasyon sırasında da mevcutsa tedaviye siklusun 12. günü başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

CYCLOGEST®, vajinal veya rektal yolla uygulanır.

Aşağıdaki durumlarda vajinal uygulama tercih edilmelidir:

✓ Kolit veya fekal inkontinans mevcutsa,

Aşağıdaki durumlarda rektal uygulama tercih edilmelidir:

✓ Bariyer yöntemi kullanılarak kontrasepsiyon uygulanıyorsa,

✓ Vajinal enfeksiyon (özellikle moniliaz) veya rekürren sistit şikayetleri mevcutsa,

✓ Son zamanlarda doğum yapılmışsa

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği durumunda doktora danışılarak kullanılmalıdır.

Progesteron karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Ürünün içeriklerinden herhangi birine karşı bilinen bir aşırı hassasiyet durumunda kullanımı kontrendikedir. Bilinmeyen nedenli bir vajinal kanama durumunda, karaciğer yetmezliği ve hastalıklarında, genital organlarda ve memede şüphelenilen bir malignite varlığında, düşük gerçekleştirildikten sonra, aktif tromboflebit, tromboembolik hastalıklar mevcudiyetinde veya hormona bağlı tromboflebit veya tromboembolik bozukluk anamnezi varlığında kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYCLOGEST®, kontrasepsiyon bariyer yöntemiyle uygulanamaz ise rektal yol ile uygulanır.

Aşağıdaki durumlarda vajinal uygulama tercih edilmelidir:

✓ Kolit veya fekal inkontinans mevcutsa,

Aşağıdaki durumlarda rektal uygulama tercih edilmelidir:

✓ Bariyer yöntemi kullanılarak kontrasepsiyon uygulanıyorsa

✓ Vajinal enfeksiyon (özellikle moniliaz) veya tekrarlayan sistit şikayetleri mevcutsa

✓ Son zamanlarda doğum yapmış bir hasta acı çekiyorsa

Progesteron tedavisi öncesi özellikle meme ve pelvik organların muayenesi ile servikal smear testi yapılması önerilir.

Nedeni bilinmeyen bir vajinal kanama durumunda kanamaya sebep olan durumun teşhisi yapılmalıdır.

Progesteronun da belirli bir miktar sıvı tutulumuna neden olması nedeniyle, bu durumdan etkilenecek hastalıkların varlığında (epilepsi, migren, astım, kardiyak ve renal yetmezlik vs.) dikkatli olunmalıdır. Bu hastalara biyopsi yapıldığında patoloğa hastanın progesteron tedavisinde olduğu belirtilmelidir.

Östrojen-progesteron kombinasyonları ile glikoz toleransının çok az miktarda da bozulabildiği bilinmektedir. Tek başına Progesteron uygulaması ile bu duruma ilişkin bir rapor bulunmamasına rağmen, diyabetik hastalar glikoz toleransı açısından gözlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi enzim indükleyici ilaçlar progesteron klirensini artırabilir. Bu etkileşimlerin progesteron etkinliğini azalması muhtemel olup sadece kontraseptifler ve ilave veya alternatif kontraseptif miktarları tavsiye edilir. Aminoglutetimid medroksiprogesteron asetat ve megestrol plazma konsantrasyonlarını azaltır. Bu nedenle progesteron dozunu arttırmak gerekebilir.

Progesteron ve progesteronlar diyabetik kontrolü etkileyebildikleri için antidiyabetik dozajında ayarlama gerekebilir.

Progesteron siklosporin metabolizmasını engelleyerek artmış siklosporin plazma konsantrasyonlarına ve toksisite riskine yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
CYCLOGEST®'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrol yöntemleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

CYCLOGEST® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. CYCLOGEST®'in endikasyonlarına göre, hamile kadınlarda uygulanması öngörülmemektedir. Progesteron, doğal bir hormon olduğundan hamile bir kadında yan etki oluşturması beklenmemektedir. Ancak, gebelikte kullanımına ilişkin yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Bu dönemde ilaç kullanımı yalnızca fayda/yarar ilişkisinin dikkatlice değerlendirildiği hekim kararı ile yapılır.

Laktasyon dönemi

Progesteron vücutta doğal olarak bulunan bir hormon olduğu için süte geçmektedir. Ancak, laktasyon döneminde kullanımına ilişkin yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde ilaç kullanımı yalnızca fayda/yarar ilişkisinin dikkatlice değerlendirildiği hekim kararı ile yapılır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Progesteronun üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
[Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)]

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Göğüs büyümesi, göğüs ağrısı, libido azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uykuya meyilli olma (somnolans), baş ağrısı, sinirlilik, depresyon
Yaygın: Ağrı, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kabızlık, kramp, karın ağrısı, bulantı
Yaygın: Diyare, şişkinlik, kusma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Kasık ağrısı, idrar sıklığı

Yaygın: Vajinal akıntı, ağrılı cinsel ilişki(disparoni), genital pamukçuk, genital kaşıntı

Seyrek: Menstrüasyon beklendiği zamandan daha önce oluşabilir

Çok seyrek: Menstrüasyon gecikebilir

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Rektal uygulamadan sonra hassasiyet, diyare ve gaz hissi ortaya çıkabilir

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Progesteron ovülleri ile geniş bir güvenlik aralığı mevcuttur. Ancak, aşırı doz durumunda öfori veya dismenore meydana gelebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Progestojenler

ATC kodu: G03DA04

Etki Mekanizması:

Progesteron endojen bir steroid olup insanlarda adrenal korteks, overler ve plasentada sentezlenir. Overin korteks luteumu ve plasenta, progesteronların ana üretim yeridir. İnsanlarda progesteron, overin korpus luteumundan, ovulasyondan hemen önce başlayarak menstrual siklusun 2. yarısı olan luteal fazda sentezlenir. Siklusun sonunda korpus luteum'dan progesteron salınımının aniden kesilmesi, menstrüasyonun başlamasına neden olmaktadır. Progesteronun luteal fazda aniden kesilmesi, östrojenin mevcudiyetine bağlı olmaksızın çekilme kanamasına neden olur. Tersine, aşırı yüksek dozlar da ara kanamalara neden olabilir

Eğer ovum fertilize olursa, implantasyon yaklaşık 7 gün sonra gerçekleşir ve hemen trofoblastların gelişimi ile lutetropik hormon, korionik hormon maternal sirkülasyona salınarak korpus luteumun ömrünü uzatır. Hamileliğin 2. ve 3. ayında gelişen plasenta hem östrojen, hem progesteron sentezi yapmaya başlar. Bu tarihten sonra artık korpus luteum gestasyonun devamında önemli bir hormon üretim merkezi olmaz. Doğuma kadar plasenta büyük miktarlarda östrojen ve progesteron üretimine devam eder.

Progesteron, östrojen ile birlikte endometriumu uyarak onu fertilize ovumun yerleşmesi için uygun bir yatak haline getirir. Ovumun endometriuma implantasyonu sonrası ise bu bölge plasenta haline dönüşür. Progesteron, endometriyumun kalınlaşması ve ovumun implantasyonuna hazırlanması için gerekli olduğundan korpus luteum fonksiyonu bozursa, yani yeterli miktarda progesteron oluşturulmıyorsa implantasyon başarısız olur. Korpus luteumdan progesteron salınma eksikliğini tanımlayan luteal faz yetersizliği, düşük ile sonuçlanır. Bu nedenle vajinal yoldan uygulanan östrojen luteal faz yetersizliğinin tedavisinde kullanılır. Böylece fertilize ovumun implantasyonu ve erken gebeliğin sürdürülmesi için yapay üreme

teknikleri sırasında vajinal progesteron başarı ile kullanılmaktadır. Ayrıca, progesteron, hamilelik durumunda menstruasyonun olmamasını da sağlayan maddedir. Uterus motilitesini inhibe eder.

Korpus luteumdan salınan progesteron, erken gebeliğin sürdürülebilmesi için gebeliğin 7. haftasına kadar gereklidir. Eğer bu dönemde korpus luteum çıkarılırsa gebelik düşük ile sonuçlanır. Ancak dışarıdan doğal progesteron ilavesi ile düşük önlenir. 7. haftadan sonra progesteron üretimi açısından plasenta görevi üzerine almaya başlar. Gebeliğin 10-12. haftasından sonra korpus luteumdan salınan progesteron gebeliğin devamı için gerekli değildir.

Progesteron, pituiter gonadotropin sekresyonunu baskılar ve memelerde lobuloalveoler gelişimi uyarır. Vajinal progesteron (400mg günlük) kullanımı ile doğrudan pituiter sisteme etki ile luteinizan hormon sekresyonu uyarılmıştır. İlave olarak, progesteron luteal fazda vücudun bazal ısısını artırır.

Erken gebelik döneminde plazma progesteron konsantrasyonunun 60-100 nmol / L düzeyinde olduğu (maks. 300 nmol / L) bildirilmiştir. Geç gebelik döneminde ortalama plazma konsantrasyonu 400-600 nmol / L olarak saptanmıştır. Fötal plazma progesteron konsantrasyonları 2000 nmol / L düzeyinde rapor edilmiştir.

Progesteronun hücreseel seviyedeki etkisi tam olarak ortaya konamamıştır. Yine de, hedef dokularda spesifik progesteron bağlayan reseptörlerin bulunduğu, bu reseptörlerin sayısında östrojen uygulama sonrasında artış olduğu bilinmektedir. Sitoplazmik reseptör proteinine bağlanarak progesteron hücre nükleusuna taşınır ve orada kromatin artışına neden olarak yeni RNA yapımına neden olur. İnsanlarda progesteron'un merkezi sinir sisteminde hem situmulator, hem depressan etkileri rapor edilmiştir. Bu etkilerin progesteron'un kendisi ile mi yoksa mediatörleri aracılığı ile mi olduğu bilinmemektedir. İnsanlarda intravenöz uygulama sonrası sedatif etki oluşturduğu da bilinmektedir. Ancak bu yüksek kan konsantrasyonlarına vajinal veya rektal uygulama sonrası ulaşamayacağı için CYCLOGEST® uygulama sonrası Merkezi Sinir Sisteminde bu tür etki beklenmemektedir. Sentetik progesteronlardan farklı olarak doğal progesteron, androjenik veya östrojenik özellik taşımaz.

In-vitro fertilizasyonda luteal destek

Progesteron'un luteal fazı desteklemek amacıyla kullanımı, geniş meta-analiz yöntemi ile gösterilmiştir. Bu çalışmada progesteron tedavisi alan hastalarda anlamlı derecede yüksek gebelik oranı bildirilmiştir.

Vajinal olarak uygulanan progesteronun luteal fazı desteklemek amacıyla intramüsküler progesteron kadar etkili olduğu bilinmektedir. Vajinal olarak uygulanan progesteronun daha düşük kan seviyelerine rağmen, intramüsküler olarak uygulanan progesterondan daha fazla endometriyal seviyelere ulaştığı gösterilmiştir.

Yardımcı üreme teknikleri sırasında luteal faz destekleyici tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Vajinal progesteron, doğrudan luteal desteği sağlamak amacıyla kullanılabilir bir formdur. Bu şekilde korpus luteumun fonksiyonundan bağımsız olarak fayda sunar.

Vajinal yolla kullanımın özel amacı, bu uygulama yöntemi ile, oral yolun aksine progesteron metabolitleri oluşmadığı için bu metabolitlere özgü etkilerin bulunmamasıdır.

Luteal faz desteğinin doğrudan vajinal progesteron ile yapılmasının, tekrarlayan hCG enjeksiyonlarından daha iyi tolere edilmesi nedeniyle, daha uygun ve etkili olduğu bilinmektedir.

Pre-menstural sendrom üzerine etkileri

Gerilim ve depresyonu da içeren pre-menstural sendrom belirtileri, menstural siklusun geç luteal fazında ortaya çıkarken erken veya orta dönem folliküler fazda bu belirtiler bulunmaz. Bu sendromu oluşturan biyokimyasal değişiklikler tam olarak açıklanamamıştır. Ancak klinik çalışmalar bu hastalarda plazma progesteron seviyelerinde düşüklük olduğunu göstermektedir. Progesteronun vajinal yolla kullanımının premenstural sendromda etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel Özellikler

Emilim:

Progesteron, oral, bukkal, rektal veya vajinal uygulama sonrası iyi absorbe olmaktadır.

Dağılım:

Progesteron'un kandaki yarılanma ömrü kısadır. Sirküle olan progesteron'un büyük miktarı plazma proteinlerine ve özellikle albumin ve kortikosteroid bağlayıcı globuline bağlı durumdadır. Dağılım yarılanma ömrü 3-6 dakika arasındadır. 400mg dozun vajinal yolla kullanıldığı bayanlarda yapılan farmakokinetik çalışmada menstrual siklusun folliküler fazında, progesteron uygulama sonrası yapılan ölçümlerle progesteron seviyesi kanda, 24 saat boyunca düzenli bir plato çizmiştir. Progesteron doz çalışmaları plazma doruk seviyesi ile bu seviyenin altında kalan grafik alanı (eğri altında kalan alan-EAA), kullanılan progesteron dozu ile doğrusal artış göstermemiştir. 400mg dozdan daha yüksek dozlar kullanıldığında progesteronun plazma doruk seviyelerinde artış olmamaktadır. 800mg dozda kişinin maruz kaldığı toplam progesteron miktarı da (EAA) değişmemektedir. Bu durum, 400mg'dan sonra kanda progesteron seviyesinin saturasyona ulaştığını göstermektedir. Vajinal veya rektal yolla 100-400mg progesteron ovüllerin kullanıldığı bir çalışmada uygulamadan 1-8 saat sonra luteal fazdaki kan konsantrasyonlarına ulaşıldığı ve 24 saat boyunca düştüğü gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Kanda progesteron'un yarı ömrü karaciğerden hızlı metabolize olmasına bağlı olarak birkaç dakikadır. Progesteron, başlıca karaciğerde (%66) olmak üzere, böbrek, beyin, uterus ve ciltte geniş şekilde biyotransformasyona uğrar. Glukronik asid ile karaciğerde konjuge olarak idrar ve feçes ile atılan progesteron metabolitleri, büyük ölçüde enterohepatik sirkülasyona girer. Progesteron'un hepatik metabolizasyonu kompleks bir mekanizma olup *pregnane* deriveleri ile glukronid veya sulfat ile konjuge şekilleri oluşmakta ve bu şekiller idrarda bulunmaktadır. İnsanlarda saptanan en önemli metaboliti, *pregnandiol glukuronid*'dir (*pregnane-3 α ,20 α -diol*). Küçük bir miktarda progesteronun yağ dokusunda depolandığının bilinmesine rağmen, bu miktar, önemsiz olarak kabul edilir ve eliminasyondan sonra dokularda progesteron etkisinin devamından sorumlu tutulur. Eliminasyon yarılanma ömrü 19-95 dakikadır.

Eliminasyon:

Radyoaktif progesteronun uygulanmasından sonra %50-60'ı idrarla, %10'u da feçes ile itrah edilmektedir. İdrarda itrah edilen progesteron'un %12-15'i *pregnandiol* şeklindedir. Ancak uzun süren tedavilerden sonra bu oran %25-30'a kadar yükselebilir.

5.3 **Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tıpta uzun süreli kullanılan bir preparat olarak yerleşmiş bir emniyet bilgisi bulunmaktadır ve tavsiye edilen bu endikasyonlarda vajinal ve rektal uygulama ile mevcut bilgilere göre mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de içeren toksikolojik bir risk söz konusu değildir.

6. **FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

6.1 **Yardımcı maddelerin listesi**

Suppocire (Bitkisel yağ)

6.2 **Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 **Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

6.4 **Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'in altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 **Ambalajın niteliği ve içeriği**

Toplam 15 ovül, her biri 5 ovül içeren 3 termoplastik folyoda ve karton kutu içerisinde kullanma talimatı ile birlikte bulunur.

6.6 **Tıbbi beşeri üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

"Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. **RUHSAT SAHİBİ**

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

ÜMRANİYE 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Faks: 216 612 9192

8. **RUHSAT NUMARASI**

24.06.2004, 116/8

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

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**