



CYCLO-PROGYNOVA®

Coated tablets

Important information, please read carefully!

Composition

Calendar-pack containing 11 tablets (white coated tablet) of 2 mg estradiol valerate each, plus 10 tablets (light brown coated tablet) of 2 mg estradiol valerate and 0.5 mg norgestrel each.

Pharmaceutical form

Coated tablet

Properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital system, Progestogens and estrogens in combination, Progestogens and estrogens, sequential preparations
ATC Code: G03FB

The estrogen in Cyclo-Progynova is estradiol valerate, a prodrug of the natural human 17 β -estradiol. The constituent norgestrel is a synthetic progestogen

With the composition and the sequential regimen of Cyclo-Progynova, including an estrogen monophase for 11 days, an estrogen-progestogen combination for 10 days and a treatment-free interval of 7 days, a menstrual cycle is established in women with an intact uterus, provided the preparation is taken regularly.

Ovulation is not inhibited during the use of Cyclo-Progynova, and the endogenous production of hormones is hardly affected. The preparation can be employed in younger women to develop and regulate the cycle as well as in perimenopausal women to treat irregular uterine bleeding.

During the climacteric, the reduction and finally loss of ovarian estradiol secretion can result in instability of thermoregulation, causing hot flushes associated with sleep disturbance and excessive sweating, and urogenital atrophy with symptoms of vaginal dryness, dyspareunia and urinary incontinence. Less specific but often mentioned as part of the climacteric syndrome are symptoms like anginal complaints, palpitations, irritability, nervousness, lack of energy and concentration abilities, forgetfulness, loss of libido and joint and muscle pain. Hormone replacement therapy (HRT) alleviates many of these symptoms of estradiol deficiency in the menopausal woman.

HRT with an adequate estrogen dosage like in Cyclo-Progynova reduces bone resorption and retards or halts postmenopausal bone loss. Long-term treatment with HRT has been shown to reduce the risk of peripheral fractures in postmenopausal women. When HRT is discontinued, bone mass declines at a rate comparable to that in the immediate postmenopausal period. There is no evidence that HRT restores bone mass to premenopausal levels. HRT also has a positive effect on skin collagen content and skin thickness and can retard the process of skin wrinkling.

HRT changes the lipid profile. It lowers total cholesterol and LDL-cholesterol and may increase HDL-cholesterol and triglyceride levels. The metabolic effects may be counteracted to some extent by the addition of a progestogen like in Cyclo-Progynova.

The addition of a progestogen to an estrogen replacement regimen for at least 10 days per cycle as in Cyclo-Progynova reduces the risk of endometrial hyperplasia and the attendant risk of adenocarcinoma in women with an intact uterus. The addition of a progestogen to an estrogen replacement regimen has not been shown to interfere with the efficacy of estrogen for its approved indications.

Observational studies and the Women's Health Initiative (WHI) trial on conjugated equine estrogens (CEE) plus medroxyprogesterone acetate (MPA) suggest a reduction of colon cancer morbidity in postmenopausal women taking HRT. In the WHI trial on CEE mono-therapy a risk reduction was not observed. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.

Indications

The treatment of the climacteric syndrome. The prophylaxis and treatment of the postmenopausal sequelae of estrogen

withdrawal, e.g. osteoporosis and senile vaginitis. Cyclo-Progynova is designated to provide hormone replacement therapy during and after the climacteric. The addition of a progestogen in the second half of each course helps to provide good control of the irregular cycles that are characteristic of the premenopausal phase and opposes the production of endometrial hyperplasia. Whilst natural hormone production is little affected. Cyclo-Progynova abolishes or improves the characteristic symptoms of the climacteric such as hot, flushes, sweating attacks and sleep disorders. Primary and secondary amenorrhoea; irregularities of the menstrual cycle; caused by hormonal deficiency symptoms after oophorectomy or radiological castration for non carcinomatous diseases.

Dosage and method of administration

Hormonal contraception should be stopped when HRT is started and the patient should be advised to take non-hormonal contraceptive precautions, if required.

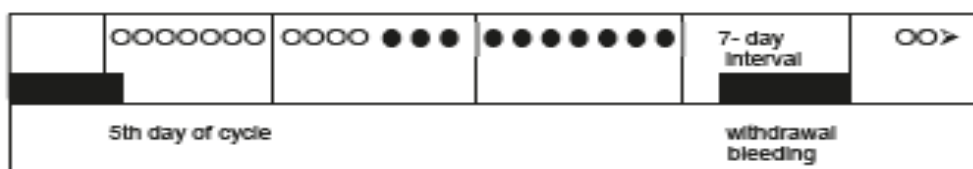
Before starting Cyclo-Progynova a thorough general medical and gynaecological examination (including the breasts) should be carried out and pregnancy must be excluded.

As a precaution, control examinations should be continued at intervals of about 6 months during long-term treatment with Cyclo-Progynova.

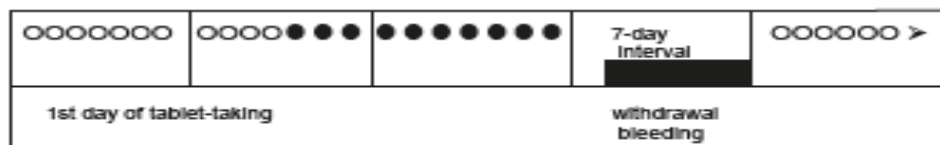
The pack contains an adhesive disc, marked with the days of the week. After removing the protective foil the round disc should be stuck onto the white side of the tablet pack, so that the day of the week on which tablet taking starts is directly under the red section marked "Start"; for example, if the first tablet is to be taken on a Wednesday, the "Start" section should be lined up with a day marked "Wed". Each tablet is thus marked with the corresponding day of the week and one can see at a glance whether the tablet for that day has been taken or not.

Tablet-taking is always started from the blister marked "Start" and continued daily in the direction of the arrows until all 21 tablets have been taken. The tablets are to be swallowed whole with some liquid.

Cyclo-Progynova is started on the 5th day of the cycle (1st day of menstrual bleeding = 1st day of the cycle).



Patients with amenorrhoea or bleeding at very irregular intervals or who are postmenopausal can start Cyclo-Progynova treatment immediately upon medical prescription.



O and ● = Cyclo-Progynova

Following 21 days of tablets-taking there will be a tablet-free interval of 7 days during which time about 2 - 4 days after the last tablet was taken a menstruation like withdrawal bleeding will occur. If not otherwise prescribed by the doctor, a new pack of Cyclo-Progynova should be started after the 7-day tablet-free interval, on the same day of the week as the previous one.

It does not matter at what time of the day the patient takes her tablet, but once she has selected a particular time, preferably after her breakfast or evening meal, she should keep to it every day. If she forgets to take a tablet at the usual time, she should take it within the following 12 hours to 24 hours. If the treatment is discontinued for longer, irregular bleeding may occur.

Additional information on special populations

Pediatric patients

Cyclo-Progynova is not indicated for use in children and adolescents.

Geriatric patients

In women aged 65 years or older see section Special warnings and precautions for use.

Patients with hepatic impairment

Cyclo-Progynova has not been specifically studied in patients with hepatic impairment. Cyclo-Progynova is contraindicated in women with presence or history of liver tumors and with severe hepatic disease (see Contraindications). For women with impaired liver function, close supervision is needed and in case of deterioration of markers of liver function, use of HRT

should be stopped (see Special warnings and precautions for use).

Patients with renal impairment

Cyclo-Progynova has not been specifically studied in renally impaired patients.

Overdose

Acute toxicity studies did not indicate a risk of acute adverse effects in case of inadvertent intake of a multiple of the daily therapeutic dose. Overdosage may cause nausea and vomiting and withdrawal bleeding may occur in some women.

There is no specific antidote and treatment should be symptomatic.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of Cyclo-Progynova.

Undesirable effects

The most serious undesirable effects associated with the use of hormone replacement therapy are listed in section Special warnings and precautions for use.

Other undesirable effects that have been reported in users of hormone replacement therapy (post-marketing data) but for which the association to Cyclo-Progynova has neither been confirmed nor refuted are:

System Organ Class MedDRA v. 8.0	Common (≥1/100, <1/10)	Uncommon (≥1/1,000, <1/100)	Rare (≥1/10,000, <1/1,000)
Immune system disorders		Hypersensitivity reaction	
Metabolism and nutrition disorders	Weight increase, Weight decrease		
Psychiatric disorders		Depressed mood	Anxiety, Libido decreased, Libido increased
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Migraine
Eye disorders		Visual disturbances	Contact lens intolerance
Cardiac disorders		Palpitations	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, Nausea	Dyspepsia	Bloating, Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash, Pruritus	Erythema nodosum, Urticaria	Hirsutism, Acne
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Muscle cramps
Reproductive system and breast disorders	Uterine/Vaginal bleeding including Spotting (bleeding irregularities usually subside during continued treatment)	Breast pain, Breast tenderness	Dysmenorrhea, Vaginal discharge, Premenstrual-like syndrome, Breast enlargement,
General disorders and administration site conditions		Edema	Fatigue

The most appropriate MedDRA term (version 8.0) to describe a certain reaction is listed. Synonyms or related conditions are not listed, but should be taken into account as well.

Increase appetite, hair loss and eczema may occur

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema (see section Special Warnings and special precautions for use).

Estrogen-only and combined estrogen-progestin HRT has been associated with a slightly increased risk of ovarian cancer in epidemiological studies. The risk may be more relevant with long-term use (several years) (see section 'Special warnings and precautions for use').

Contraindications

Hormone replacement therapy (HRT) should not be started in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear during HRT use, the product should be stopped immediately.

- Pregnancy and lactation
- Undiagnosed vaginal bleeding

- Known or suspected cancer of the breast
- Known or suspected premalignant conditions or malignancies, if sex steroid-influenced
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant)
- Severe hepatic disease
- Acute arterial thromboembolism (e.g. myocardial infarction, stroke)
- Active deep venous thrombosis, thromboembolic disorders, or a documented history of these conditions
- A high risk of venous or arterial thrombosis
- Severe hypertriglyceridemia
- Known hypersensitivity to any of the components of Cyclo-Progynova

Reasons for immediate discontinuation of Cyclo-Progynova

Occurrence for the first time of migrainous headaches or more frequent occurrence of unusually severe headaches, sudden perceptual disorders (e.g. disturbances of vision or hearing), first signs of thrombophlebitis or thromboembolic symptoms (for example, unusual pains in or swelling of the legs, stabbing pains on breathing or coughing for no apparent reason), a feeling of pain and tightness in the chest, pending operations (six weeks beforehand), immobilization (for instance, following accident), onset of jaundice, onset of hepatitis, itching of the whole body, increase in epileptic seizures, significant rise in blood pressure, pregnancy.

Interaction with other medications and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions

Effects of other medicinal products on Cyclo-Progynova

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to changes in the uterine bleeding profile and/or reduction of the therapeutic effect.

Substances increasing the clearance of sex hormones (diminished efficacy by enzyme-induction), e.g.:

phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks.

After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

In rare cases reduced estradiol levels have been observed under the simultaneous use of certain antibiotics (e.g., penicillins and tetracycline).

Substances with variable effects on the clearance of sex hormones

When co-administered with sex hormones, many HIV/HCV protease inhibitors and non nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of the estrogen or progestin. These changes may be clinically relevant in some cases.

Substances decreasing the clearance of sex hormones (enzyme inhibitors)

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the estrogen or the progestin or both.

Substances which undergo substantial conjugation (e.g. paracetamol) may increase the bioavailability of estradiol by competitive inhibition of the conjugation system during absorption.

Interaction with alcohol

Acute alcohol ingestion during use of HRT may lead to elevations in circulating estradiol levels.

Others forms of interaction

Laboratory tests

The use of sex steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range

Special warnings and precautions for use

Cyclo-Progynova cannot be used as a contraceptive.

Where applicable, contraception should be practised with non-hormonal methods (with the exception of the rhythm and

temperature methods). If there is a chance that pregnancy has occurred, tablet-taking must be interrupted until it has been ruled out (see section Pregnancy and lactation).

Before initiating therapy, all conditions/risk factors mentioned below should be considered when determining the individual benefit/risk or treatment for the patient.

During HRT use, therapy should be discontinued immediately in case a contraindication is discovered, as well as in the following situations:

- Migrainous or frequent and unusually severe headaches that occur the first time or other symptoms that are possible prodromal of cerebrovascular occlusion.
- Recurrence of cholestatic jaundice or cholestatic pruritus which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids.
- Symptoms of a thrombotic event or suspicion thereof.

In the event of new onset or deterioration of the following conditions or risk factors, the individual benefit/risk analysis should be re-done, taking into consideration the possible necessity of discontinuing therapy.

The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be greater than a simple cumulative risk of the factors. HRT should not be prescribed in case of a negative risk benefit assessment.

➤ Venous thromboembolism

Both randomized-controlled and epidemiological studies have suggested an increased relative risk (RR) of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Benefit/Risk should therefore be carefully weighed in consultation with the patient when prescribing HRT to women with a risk factor for VTE.

Generally recognized risk factors for VTE include a personal history, a family history (the occurrence of VTE in a direct relative at a relatively early age may indicate genetic disposition) and severe obesity. The risk of VTE also increases with age. There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.

The risk of VTE may be temporarily increased with prolonged immobilization, major elective or post-traumatic surgery, or major trauma. Depending on the nature of the event and the duration of the immobilization, consideration should be given to a temporary discontinuation of HRT.

➤ Arterial thromboembolism

Two large clinical trials with continuous combined conjugated estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA) showed a possible increased risk of coronary heart disease (CHD) in the first year of use and no benefit thereafter. One large clinical trial with CEE alone showed a potential reduction of CHD rates in women aged 50-59 and no overall benefit in the total study population. As a secondary outcome, in two large clinical trials with CEE alone or combined with MPA a 30- 40% increased risk of stroke was found. It is uncertain whether these findings also extends to other HRT products or non- oral routes of administration.

➤ Gallbladder disease

Estrogens are known to increase the lithogenicity of the bile. Some women are predisposed to gallbladder disease during estrogen therapy.

➤ Dementia

There is limited evidence from clinical studies with CEE-containing preparations that hormonal treatment may increase the risk of probable dementia if initiated in women aged 65 or older. The risk may be decreased if treatment is initiated in the early menopause, as observed in other studies. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.

Tumors

➤ Breast cancer

Clinical and observational studies have reported an increased risk of having breast cancer diagnosed in women taking HRT for several years. The findings may be due to an earlier diagnosis, growth promoting effects on pre-existing tumors, or a combination of both.

Estimates for the overall relative risks of breast cancer diagnosis given in more than 50 epidemiological studies ranged in the majority of the studies between 1 and 2.

The relative risk increases with duration of treatment and may be lower or possibly neutral with estrogen-only products.

Two large randomised trials with CEE alone or continuously combined with MPA showed risk estimates of 0.77 (95% confidence interval (CI): 0.59-1.01) or 1.24 (95%CI: 1.01-1.54) after 6 years of HRT use. It is unknown whether the increased risk also extends to other HRT products.

Similar increases in breast cancer diagnosis are observed, e.g. with delay of natural menopause, alcohol intake, or adiposity.

The excess risk **decreases** within a few years after stopping HRT.

HRT increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer in some cases.

➤ Ovarian Cancer

Ovarian cancer is less prevalent than breast cancer.

A meta-analysis from 52 epidemiological studies reported that the overall risk of being diagnosed with ovarian cancer is slightly increased for users of HRT compared to women who have never used HRT (prospective studies: RR 1.20, 95% CI 1.15-1.26; all studies combined: RR 1.14, 95% CI 1.10-1.19). In women currently using HRT the risk of ovarian cancer was further increased (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56).

These associations have not been shown in all studies including randomised controlled trials, e.g. the Women's Health Initiative (WHI).

Furthermore, an effect of duration of exposure has not been consistently shown, but the risk may be more relevant with long-term use (several years).

➤ Endometrial cancer

Prolonged exposure to unopposed estrogens increases the risk of development of endometrial hyperplasia or carcinoma. Studies have suggested that the appropriate addition of progestogens to the regimen eliminates this increase in risk.

➤ Liver tumor

In rare cases benign, and even more rarely, malignant liver tumors have been observed after the use of hormonal substances such as those contained in HRT products. In isolated cases, these tumors led to life-threatening intra-abdominal hemorrhage. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis if upper abdominal pain, enlarged liver, or signs of intra-abdominal hemorrhage occur.

Other conditions

A general association between HRT use and development of clinical hypertension has not been established. Small increases in blood pressure have been reported in women taking HRT. Clinically relevant increases are rare. However, if in individual cases a sustained clinically significant hypertension develops during the use of HRT then withdrawing the HRT may be considered.

Non-severe disturbances of liver function, including hyperbilirubinemias such as Dubin-Johnson syndrome or Rotor syndrome, need close supervision and liver function should be checked periodically. In case of deterioration of markers of liver function use of HRT should be stopped.

Women with moderately elevated levels of triglycerides need special surveillance. HRT in these women may be associated with a further increase of triglyceride levels bearing the risk of acute pancreatitis.

Although HRT may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is generally no need to alter the therapeutic regimen in diabetics using HRT. However, diabetic women should be carefully monitored while taking HRT.

Certain patients may develop undesirable manifestations of estrogenic stimulation under HRT such as abnormal uterine bleeding. Frequent or persistent abnormal uterine bleeding during treatment is an indication for endometrial assessment.

If the treatment of irregular menstrual cycles is not successful, organic diseases must be ruled out by means of adequate diagnostic measures.

Uterine fibroids (myomas) may increase in size under the influence of estrogens. If this is observed, treatment should be discontinued.

Should endometriosis be reactivated under treatment, discontinuation of therapy is recommended.

Close medical supervision (including periodic measurement of prolactin levels) is necessary if the patient suffers from

prolactinoma.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation while taking HRT.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with HRT use. Although the evidence of an association with HRT use is inconclusive, women with these conditions and treated with HRT should be carefully monitored.

epilepsy
benign breast disease
asthma
migraine
porphyria
otosclerosis
systemic lupus erythematosus
chorea minor

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Medical examination/consultation

A complete medical history should be taken and a physical examination should be conducted prior to the initiation or reinstitution of HRT, guided by the contraindications and warnings and should be repeated periodically. The frequency and nature of these examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman, but should generally include pelvic organs, including routine cervical cytology, abdomen, breasts and blood pressure.

Pregnancy and lactation

HRT is not indicated for use during pregnancy or lactation.

Extensive epidemiological studies with steroid hormones used for contraception and hormone replacement therapy have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used such hormones prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when they were taken inadvertently during early pregnancy.

Small amounts of sex hormones may be excreted in human milk.

Presentation

Calendar-packs of 21 tablets.
Reg. No. : XXXXXXXXXXXXX

Storage

Store all drugs properly and keep them out of reach of children.
Store below 30°C.

Harus dengan resep dokter

Manufactured by:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG,
Weimar-Germany

Imported by:
PT. Bayer Indonesia
Depok- Indonesia



CYCLO-PROGYNOVA®

Tablet salut

Informasi penting, bacalah dengan seksama!

Komposisi

Setiap kemasan kalender berisi 11 tablet (tablet salut berwarna putih) yang masing-masing mengandung 2 mg estradiol valerat, ditambah 10 tablet (tablet salut berwarna coklat muda) yang masing-masing mengandung 2 mg estradiol valerat dan 0.5 mg norgestrel.

Bentuk sediaan

Tablet salut

Sifat Farmakologi

Golongan farmakoterapi: Hormon seks dan modulator sistem reproduksi, Kombinasi Progestogen dan estrogen, Progestogen dan estrogen, preparat berurutan.

Kode ATC: G03FB

Estrogen dalam Cyclo-Progynova adalah estradiol valerat, yang merupakan suatu prodrug alami manusia 17β -estradiol. Konstituen norgestrel adalah progestogen sintetik.

Dengan komposisi dan urutan regimen Cyclo-Progynova, termasuk estrogen monofase selama 11 hari, kombinasi estrogen-progestogen selama 10 hari dan interval bebas obat selama 7 hari, terbentuk siklus haid pada pasien dengan uterus utuh, jika obat diminum secara teratur.

Ovulasi tidak dihambat selama Cyclo-Progynova digunakan, dan produksi hormon endogen tidak terpengaruh. Obat ini dapat digunakan oleh wanita muda untuk mengembangkan dan mengatur siklus haid, juga oleh wanita perimenopause untuk mengatasi haid tak teratur.

Selama masa klimakterik, pengurangan dan penghentian sekresi estradiol ovarium dapat menyebabkan instabilitas termoregulasi, yang menyebabkan gejala panas yang disertai gangguan tidur serta banyak berkeringat dan atrofi urogenitalia dengan gejala-gejala vagina kering, disparenia dan inkontinensia urin. Yang kurang spesifik tetapi sering dinyatakan sebagai bagian dari sindroma klimakterik adalah gejala-gejala seperti keluhan angina, palpitasi, iritabilitas, gelisah, tidak bertenaga dan konsentrasi berkurang, mudah lupa, libido berkurang serta nyeri sendi dan otot. Terapi sulih hormon (TSH) mengatasi gejala-gejala defisiensi estradiol pada wanita menopause.

TSH dengan dosis estrogen memadai seperti pada Cyclo-Progynova mengurangi resorpsi tulang serta memperlambat atau menghentikan kehilangan massa tulang setelah menopause. Terapi jangka panjang dengan TSH terbukti dapat mengurangi risiko fraktur perifer pada wanita setelah menopause. Jika TSH dihentikan, laju penurunan massa tulang setara dengan yang terlihat pada periode setelah menopause. Tidak ada bukti bahwa TSH memulihkan massa tulang ke kadar sebelum menopause. TSH juga mempunyai efek positif terhadap kandungan kolagen dan ketebalan kulit, dan dapat memperlambat proses pengerutan kulit.

TSH mengubah profil lipid, menurunkan total kolesterol dan kolesterol LDL serta meningkatkan kadar kolesterol HDL dan trigliserid. Efek-efek metabolik bisa diatasi dengan penambahan progestogen seperti pada Cyclo-Progynova.

Penambahan progestogen pada regimen sulih estrogen minimal 10 hari per siklus seperti pada Cyclo-Progynova mengurangi risiko hiperplasia dinding rahim dan risiko adenokarsinoma pada wanita dengan uterus utuh. Penambahan progestogen pada regimen sulih estrogen tidak mengganggu efikasi estrogen untuk indikasi yang telah disetujui.

Studi-studi observasi dan studi *Women's Health Initiative* (WHI) pada *conjugated equine estrogen* (CEE) dan medroxyprogesteron asetat (MPA) menunjukkan penurunan morbiditas kanker kolon pada wanita setelah menopause yang mendapat TSH. Dalam studi WHI pada CEE tidak terlihat pengurangan risiko dengan monoterapi. Belum diketahui apakah temuan ini juga berlaku untuk produk-produk TSH lain.

Indikasi

Pengobatan gejala-gejala klimakterik. Pencegahan dan pengobatan gangguan setelah menopause akibat menurunnya estrogen, misalnya osteoporosis dan peradangan vagina. Pemberian Cyclo-Progynova dimaksudkan untuk pengobatan sulih hormon selama dan sesudah klimakterik. Penambahan progestogen pada tahap kedua tiap siklus membantu memberikan kontrol yang baik terhadap siklus tak teratur yang merupakan ciri khusus dari fase sebelum menopause dan mencegah terjadinya hiperplasia dinding rahim. Selagi produksi hormon alami dalam tubuh sedikit terganggu, Cyclo-Progynova menghilangkan atau memperbaiki gejala-gejala klimakterik khusus seperti gejala panas, banyak keringat dan gangguan tidur, amenore primer dan sekunder, siklus haid tak teratur yang disebabkan oleh kekurangan hormon, gejala-gejala setelah pengangkatan indung telur atau penyinaran radiologi atas penyakit-penyakit bukan kanker.

Dosis dan cara pemberian

Kontrasepsi hormonal harus dihentikan ketika TSH mulai digunakan dan pasien dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi non-hormonal, bila perlu.

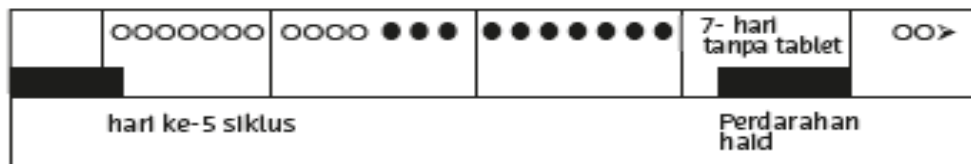
Sebelum mulai menggunakan Cyclo-Progynova, harus dilakukan pemeriksaan medis dan ginekologis secara menyeluruh (termasuk pemeriksaan payudara) dan harus dipastikan tidak ada kehamilan.

Sebagai tindakan pencegahan, pemeriksaan kontrol harus dilakukan dengan selang waktu sekitar 6 bulan selama pemberian Cyclo-Progynova jangka panjang.

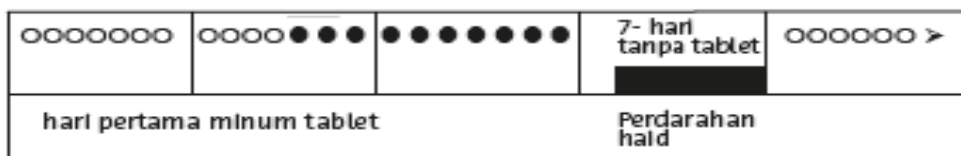
Dalam setiap kemasan terdapat stiker yang ditandai dengan nama-nama hari. Setelah foil pelindung dibuka, stiker tersebut harus ditempelkan pada bagian belakang kemasan yang berwarna putih, sedemikian rupa sehingga nama hari dimulainya minum tablet terletak langsung di bawah bagian berwarna merah yang bertuliskan "Start/Mulai". Misalnya, jika tablet pertama diminum pada hari Rabu, bagian stiker yang bertanda "Rab" berada dibawah "Start/Mulai". Dengan demikian, setiap tablet ditandai dengan nama-nama hari yang sesuai dan sekilas dapat dilihat apakah tablet untuk hari tersebut sudah diminum atau tidak.

Minum tablet selalu dimulai dari blister yang bertanda "Start/Mulai" dan dilanjutkan setiap hari mengikuti arah panah sampai seluruh 21 tablet diminum. Tablet diminum dengan menggunakan air secukupnya.

Cyclo-Progynova mulai diminum pada hari ke-5 siklus (hari pertama perdarahan haid = hari pertama siklus).



Pasien dengan amenore atau perdarahan dengan jarak tidak teratur atau setelah menopause dapat memulai Cyclo-Progynova setelah mendapat resep.



O dan ● = Cyclo-Progynova

Setelah 21 hari minum tablet, ada 7 hari istirahat / interval bebas minum tablet dan kira-kira 2-4 hari setelah minum tablet terakhir, akan terjadi perdarahan lucut seperti menstruasi. Jika tidak dianjurkan lain oleh dokter, maka setelah selang 7 hari bebas minum tablet, minum Cyclo-Progynova dilanjutkan lagi dari kemasan yang baru, mulai pada hari yang sama seperti pada saat pertama kali minum dari kemasan sebelumnya.

Pasien bebas memilih waktu untuk minum tablet, tetapi setelah ditetapkan waktu tertentu sebaiknya setelah sarapan atau makan malam dan dianjurkan untuk minum obat pada waktu yang sama setiap hari. Jika pasien lupa minum tablet pada waktu yang biasa, tablet harus segera diminum dalam waktu 12 sampai 24 jam berikutnya. Jika lebih lama, haid tak teratur dapat terjadi.

Informasi tambahan untuk populasi khusus

Anak-anak dan remaja

Cyclo-Progynova tidak diindikasikan untuk anak-anak dan remaja

Pasien Geriatri

Pada wanita berusia 65 tahun atau lebih, lihat bagian Peringatan dan perhatian khusus penggunaan.

Untuk wanita dengan gangguan fungsi hati, pengawasan ketat diperlukan dan dalam kasus penurunan penanda fungsi hati, penggunaan HRT harus dihentikan (lihat Peringatan khusus dan tindakan pencegahan untuk penggunaan).

Tidak ada penawar khusus dan pengobatan harus simtomatik.

Pasien dengan gangguan hati

Cyclo-Progynova belum diteliti secara khusus pada pasien dengan gangguan hati. Cyclo-Progynova dikontraindikasikan pada wanita dengan adanya atau riwayat tumor hati dengan penyakit hati yang parah (lihat Kontraindikasi). Untuk wanita dengan gangguan fungsi hati, pengawasan ketat diperlukan dan dalam kasus penurunan penanda fungsi hati, penggunaan HRT harus dihentikan (lihat Peringatan dan perhatian khusus penggunaan).

Pasien dengan gangguan ginjal

Cyclo-Progynova belum diteliti secara khusus pada pasien dengan gangguan ginjal.

Overdosis

Studi-studi toksisitas akut tidak menunjukkan risiko efek samping akut jika tablet diminum tanpa sengaja melebihi dosis terapeutik.

Overdosis dapat menyebabkan mual dan muntah dan sebagian wanita terjadi perdarahan vagina.

Tidak ada antidotum khusus dan pengobatan harus simtomatik.

Efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin

Tidak terdapat studi yang mengamati efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin. Tidak ada pengaruh pada kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin yang terlihat pada pengguna Cycloprogynova.

Efek tidak diinginkan

Efek paling serius karena terapi sulih hormon diperlihatkan pada bagian "Peringatan dan perhatian khusus penggunaan".

Efek tidak diinginkan lainnya yang pernah dilaporkan pengguna terapi sulih hormon (data post-marketing) berkaitan dengan Cyclo-Progynova yang belum dikonfirmasi atau disangkal adalah:

Kelas Sistem Organ MedDRA v. 8.0	Sering (≥1/100, <1/10)	Tidak sering (≥1/1,000, <1/100)	Jarang (≥1/10,000, <1/1,000)
Gangguan sistem immunitas		Reaksi hipersensitivitas	
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Peningkatan atau penurunan berat badan		
Gangguan psikiatri		Depresi suasana hati	Kecemasan, Peningkatan atau penurunan libido
Gangguan sistem saraf	Sakit kepala	Pusing	Migren
Kelainan mata		Gangguan penglihatan	Intoleransi lensa kontak
Kelainan jantung		Palpitasi	
Gangguan lambung	Sakit perut, Mual	Dispepsia	Perut kembung, muntah
Kelainan kulit dan jaringan subkutan	Ruam, Gatal	Eritema nodosum, Urtikaria	Hirsutisme, Jerawat
Kelainan muskulo-skelet dan jaringan penghubung			Kejang otot
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Perdarahan uterus/vaginal termasuk Spotting (perdarahan tak teratur biasanya hilang setelah obat diteruskan)	Nyeri payudara, Perlunakan payudara	Dismenore, Sekret vagina, Gejala seperti pra-menstruasi, Payudara membesar.
Kelainan umum dan kondisi tempat pemberian		Edema	Lesu

Istilah MedDRA yang paling mendekati (versi 8.0) digunakan untuk menguraikan reaksi samping tertentu yang tercantum diatas.

Sinonim atau kondisi terkait yang tidak tercantum diatas, harus diperhatikan pula.

Peningkatan nafsu makan, rambut rontok, dan eksim dapat terjadi.

Pasien dengan angioedema herediter, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema (lihat bagian Peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan).

TSH yang mengandung estrogen dan kombinasi estrogen-progestin telah dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko kanker ovarium pada beberapa studi epidemiologi. Risiko tersebut mungkin lebih relevan dengan penggunaan jangka panjang (beberapa tahun) (lihat bagian 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').

Kontraindikasi

Terapi sulih hormon (TSH) tidak boleh diberikan jika ada kondisi-kondisi seperti di bawah. Jika kondisi tersebut terjadi setelah TSH digunakan, obat harus segera dihentikan.

- Kehamilan dan laktasi
- Perdarahan vagina yang tidak terdiagnosa.
- Diketahui atau diduga kanker payudara
- Diketahui atau diduga adanya keganasan, yang dipengaruhi hormon seks.
- Adanya atau riwayat tumor hati (jinak atau ganas)
- Penyakit hati yang parah
- Tromboembolisme arteri akut (misalnya infark miokard, stroke)
- Trombosis vena dalam aktif, kelainan tromboemboli, atau catatan riwayat kondisi-kondisi tersebut
- Tingginya risiko trombosis vena atau arteri
- Hipertrigliseridemia berat
- Hipersensitif terhadap komponen-komponen Cyclo-Progynova

Alasan untuk segera menghentikan penggunaan Cyclo-Progynova

Terjadinya sakit kepala migren untuk pertama kalinya atau sering mengalami sakit kepala hebat yang tidak biasa, kelainan persepsi tiba-tiba (misalnya gangguan penglihatan atau pendengaran), gejala awal thrombophlebitis atau tromboemboli (misalnya nyeri tidak biasa pada kaki atau kaki membengkak, rasa nyeri yang menusuk pada waktu bernafas atau batuk, tanpa penyebab yang jelas), rasa nyeri dan sesak pada dada, penundaan operasi (enam minggu sebelumnya), immobilisasi (misalnya sehabis kecelakaan), jaundice, terjadinya hepatitis, gatal diseluruh tubuh, peningkatan serangan epilepsi, peningkatan tekanan darah yang signifikan, dan kehamilan.

Interaksi Obat

Catatan: informasi peresepan pada penggunaan obat secara bersamaan harus dikonsultasikan terlebih dahulu untuk mengidentifikasi potensi interaksi.

Efek obat lain terhadap Cycloprogynova

Interaksi dapat terjadi dengan obat-obatan yang menginduksi enzim mikrosomal yang dapat meningkatkan klirens hormon seks dan mungkin menyebabkan perubahan profil perdarahan rahim dan/atau penurunan efek terapetik.

Zat-zat yang dapat meningkatkan klirens hormon seks (berkurangnya efikasi melalui induksi enzim), seperti:

Penitoin, barbiturat, primidon, karbamazepin, rifampisin, dan juga mungkin oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin dan produk-produk mengandung St. John's wort.

Induksi enzim sudah dapat diamati setelah beberapa hari terapi. Induksi enzim maksimal umumnya terlihat dalam beberapa minggu.

Setelah obat dihentikan, induksi enzim dapat bertahan selama sekitar 4 minggu.

Pada kasus yang jarang, penurunan kadar estradiol bisa terlihat dalam pemberian antibiotik tertentu (misalnya penisilin dan tetrasiklin) secara bersamaan.

Zat-zat yang memiliki efek pada klirens hormon seks seperti:

Ketika pemberian dengan hormon seks, beberapa inhibitor HIV/HCV protease dan inhibitor transkriptase reverse non-nukleosida dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin. Perubahan tersebut terkait secara klinis pada beberapa kasus.

Zat-zat yang dapat menurunkan klirens hormon seks (penghambat enzim):

Inhibitor yang kuat dan sedang CYP3A4 seperti antijamur golongan azole (mis. flukonazol, Itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolida (mis. Klaritromisin, eritromisin), diltiazem, dan jus jeruk bali dapat meningkatkan konsentrasi plasma progestin atau estrogen atau keduanya.

Zat-zat yang mengalami konjugasi secara nyata (misal parasetamol) dapat meningkatkan bioavailabilitas estradiol dengan menghambat sistem konjugasi secara kompetitif selama absorpsi.

Interaksi dengan alkohol

Konsumsi alkohol akut selama penggunaan TSH dapat meningkatkan sirkulasi kadar estradiol.

Interaksi lainnya

Pemeriksaan laboratorium

Penggunaan hormon seks steroid dapat mempengaruhi hasil tes laboratorium tertentu, termasuk parameter-parameter biokimia dari hati, tiroid, fungsi ginjal dan anak ginjal, kadar plasma (pembawa) protein seperti globulin pengikat kortikosteroid dan fraksi lipid/lipoprotein, parameter metabolisme karbohidrat serta parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan biasanya masih dalam rentang normal.

Peringatan dan perhatian khusus penggunaan

Cyclo-Progynova tidak dapat digunakan sebagai kontrasepsi.

Oleh karena itu, pencegahan kehamilan harus dilakukan dengan metode non-hormonal (kecuali cara pantang berkala dan suhu badan). Jika kehamilan sudah terjadi, tablet segera dihentikan sampai kemungkinan kehamilan dipastikan tidak ada (lihat bagian Kehamilan dan menyusui).

Sebelum memulai terapi, semua kondisi/faktor-faktor risiko yang disebutkan di bawah harus dipertimbangkan dalam menentukan manfaat/risiko pengobatan bagi pasien.

Selama penggunaan TSH, terapi harus segera dihentikan bila ditemukan kontraindikasi atau situasi-situasi berikut ini:

- Migrain atau sakit kepala berat tidak biasa yang terjadi untuk pertama kalinya atau gejala-gejala lain yang mungkin prodromal dari oklusi serebrovaskular.
- Kekambuhan ikterus kolestatik atau pruritus kolestatik yang terjadi pada trimester pertama kehamilan atau penggunaan hormon seks steroid sebelumnya.
- Adanya gejala atau diduga mempunyai kasus trombotik.

Dalam hal onset baru atau perburukan kondisi-kondisi atau faktor-faktor risiko berikut, manfaat/risiko seseorang harus dianalisis ulang dengan mempertimbangkan kemungkinan menghentikan terapi.

Potensi peningkatan risiko trombotosis yang sinergis harus dipertimbangkan pada pasien wanita yang memiliki kombinasi faktor risiko atau memperlihatkan keparahan yang lebih besar dari faktor risiko individu. Peningkatan risiko tersebut mungkin bisa lebih besar dibandingkan faktor risiko kumulatif sederhana. HRT tidak boleh diresepkan pada kasus pengkajian manfaat risiko yang negatif.

➤ Tromboembolisme vena

Studi acak terkontrol dan studi epidemiologi menunjukkan peningkatan risiko relatif (RR) tromboembolisme vena (VTE), antara lain trombotosis vena dalam atau emboli paru. Karena itu analisis risiko/ manfaat harus dipertimbangkan secara seksama dalam konsultasi dengan pasien ketika akan meresepkan TSH pada wanita dengan faktor risiko VTE.

Faktor-faktor risiko VTE yang sudah diketahui adalah riwayat pribadi, riwayat keluarga (kasus VTE pada saudara kandung dalam usia relatif muda menandakan disposisi genetik) dan obesitas berat. Risiko VTE juga meningkat bersama usia. Belum ada konsensus tentang kemungkinan peranan vena varikosa pada VTE.

Risiko VTE bisa meningkat untuk sementara pada immobilisasi lama, operasi elektif mayor atau operasi post traumatik, atau trauma berat. Tergantung sifat kejadian dan lamanya immobilisasi, pertimbangkan menghentikan TSH untuk sementara.

➤ Tromboembolisme arteri

Dua studi klinis besar dengan kombinasi estrogen konjugasi kontinyu (EEK) dan medroksiprogesteron asetat (MPA) menunjukkan kemungkinan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (PJK) pada tahun pertama penggunaan dan kemudian tidak meningkat lagi. Satu studi klinis besar dengan EEK saja menunjukkan potensi penurunan angka PJK pada wanita usia 50-59 tahun dan tidak ada manfaat secara keseluruhan pada total populasi studi. Sebagai hasil sekunder, dua studi klinis besar dengan EEK saja atau kombinasi dengan MPA, ditemukan peningkatan risiko stroke hingga 30-40%. Tidak diketahui apakah temuan ini juga berlaku untuk produk TSH lain atau untuk pemberian non-oral.

➤ Penyakit kandung empedu

Estrogen diketahui dapat meningkatkan litogenisitas empedu. Beberapa pasien cenderung mengalami penyakit kandung

empedu selama terapi dengan estrogen.

➤ Dementia

Tidak banyak bukti dari studi klinis sedian yang mengandung EEK bahwa pengobatan hormonal dapat meningkatkan risiko dementia jika diberikan pada wanita usia 65 tahun atau lebih. Risiko dapat berkurang jika obat dimulai pada awal menopause, seperti terlihat dalam studi lain. Tidak diketahui apakah temuan ini juga berlaku untuk produk-produk TSH lainnya.

Tumor

➤ Kanker payudara

Studi-studi klinis dan observasional melaporkan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang menggunakan TSH selama beberapa tahun. Temuan ini mungkin disebabkan oleh diagnosa dini, efek mempermudah pertumbuhan pada tumor yang sudah ada, atau keduanya.

Perkiraan risiko relatif keseluruhan dari diagnosis kanker payudara yang diperoleh pada lebih dari 50 studi epidemiologis berkisar antara 1 dan 2.

Risiko relatif meningkat dengan durasi pengobatan dan mungkin bisa lebih rendah atau netral dengan produk-produk estrogen.

Dua studi klinis acak besar dengan EEK saja atau kombinasi dengan MPA menunjukkan perkiraan risiko sekitar 0.77 (95% *Confidence interval* (CI): 0.59-1.01) atau 1.24 (95%CI: 1.01-1.54) setelah 6 tahun pemberian TSH. Tidak diketahui apakah peningkatan risiko ini juga berlaku untuk produk-produk TSH lainnya.

Peningkatan diagnosis kanker payudara yang sama juga terlihat, misal dengan menunda menopause alami, konsumsi alkohol, atau penumpukan jaringan lemak.

Peningkatan risiko berkurang dalam beberapa tahun setelah TSH dihentikan.

TSH meningkatkan densitas bayangan mamografi yang mungkin mempengaruhi deteksi radiologis kanker payudara pada beberapa kasus.

➤ Kanker ovarium

Kejadian kanker ovarium lebih sedikit dibandingkan kankerpayudara.

Data meta analisis dari 52 studi epidemiologi yang dilaporkan menunjukkan bahwa risiko kanker ovarium yang didiagnosa sedikit meningkat pada pengguna TSH dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakan TSH (studi prospektif: RR 1,20; 95% CI 1,15-1,26; seluruh studi dikombinasi: RR 1,14; 95% CI 1,10-1,19). Risiko kanker ovarium meningkat pada wanita yang saat ini menggunakan TSH (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56).

Keterkaitan hal ini belum ditunjukkan pada seluruh studi termasuk studi terkontrol acak, misal Women's Health Initiative (WHI).

Selanjutnya, efek dari risiko tersebut terhadap durasi paparan penggunaan obat belum ditunjukkan secara konsisten, akan tetapi risiko tersebut mungkin lebih relevan dengan penggunaan jangka panjang (selama beberapa tahun).

➤ Kanker dinding rahim

Paparan yang lama dengan estrogen meningkatkan risiko terjadinya hiperplasia atau kanker dinding rahim. Studi menunjukkan bahwa penambahan progestogen dalam dosis yang tepat pada regimen ini mengurangi peningkatan risiko tersebut.

➤ Tumor hati

Pada kasus tumor jinak yang jarang, dan lebih jarang lagi kasus tumor hati ganas, terlihat setelah penggunaan zat-zat hormonal seperti yang terdapat pada produk-produk TSH. Pada kasus tertentu, tumor-tumor ini menyebabkan pendarahan intra-abdomen yang mengancam jiwa. Tumor hati harus dipertimbangkan dalam diagnosis diferensial jika terdapat nyeri perut bagian atas, pembesaran hati, atau tanda-tanda pendarahan intra-abdomen.

Kondisi-kondisi lain

Kaitan umum antara penggunaan TSH dan terjadinya hipertensi klinis belum dibuktikan. Sedikit peningkatan tekanan darah pernah dilaporkan oleh wanita pemakai TSH. Peningkatan yang secara klinis relevan jarang terjadi. Tetapi jika pada kasus

tertentu terjadi hipertensi yang secara klinis signifikan selama penggunaan TSH maka penghentian TSH harus dipertimbangkan.

Gangguan fungsi hati yang tidak parah, termasuk hiperbilirubinemia seperti sindrom Dubin-Johnson atau sindrom Rotor, diperlukan pengawasan yang ketat dan fungsi hati harus diperiksa secara periodik. Jika fungsi hati memburuk, penggunaan TSH harus segera dihentikan.

Pasien dengan peningkatan kadar trigliserida moderat perlu diawasi secara khusus. TSH pada pasien tersebut menyebabkan peningkatan kadar trigliserida lebih lanjut dengan risiko pankreatitis akut.

Meski TSH dapat mempengaruhi resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, regimen terapi tidak perlu dirubah pada pasien diabetik yang menggunakan TSH. Tetapi wanita diabetik harus dimonitor secara seksama jika menggunakan TSH.

Beberapa pasien bisa mengalami manifestasi tak menyenangkan dari stimulasi estrogen pada TSH seperti pendarahan uterus abnormal. Pendarahan uterus abnormal yang sering atau persisten selama pengobatan merupakan indikasi untuk menilai endometrium.

Jika pengobatan siklus haid tak teratur gagal, kemungkinan penyakit organik harus disingkirkan dengan melakukan tindakan diagnostik yang tepat.

Ukuran dari uteri fibroid (mioma) dapat meningkat dibawah pengaruh estrogen. Jika hal ini terjadi, obat harus segera dihentikan.

Jika terjadi reaktivasi endometriosis dalam pengobatan, obat sebaiknya segera dihentikan.

Pengawasan medis yang ketat (termasuk pengukuran berkala terhadap kadar prolaktin) diperlukan jika pasien menderita prolaktinoma

Kloasma kadang-kadang dapat terjadi, terutama pada pasien dengan riwayat kloasma gravidarum. Pasien yang cenderung mengalami kloasma sebaiknya menghindari paparan sinar matahari atau radiasi ultraviolet ketika menggunakan TSH.

Kondisi-kondisi berikut pernah dilaporkan terjadi atau memburuk pada penggunaan TSH. Meskipun bukti tentang kaitannya dengan penggunaan TSH tidak meyakinkan, pasien dengan kondisi-kondisi tersebut dan diobati dengan TSH harus dimonitor secara seksama.

Epilepsi
Penyakit payudara jinak
Asma
Migren
Porfiria
Otosklerosis
Lupus eritematosus sistemik
Chorea minor

Pasien dengan angioedema herediter, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema.

Pemeriksaan / konsultasi medis

Riwayat medis dan pemeriksaan fisik menyeluruh harus dilakukan sebelum memulai atau mengulang penggunaan TSH, dipandu oleh kontraindikasi dan peringatan serta diulang secara periodik. Frekuensi dan sifat pemeriksaan harus didasarkan pada panduan praktis yang berlaku dan disesuaikan dengan kondisi pasien, tetapi biasanya mencakup pemeriksaan organ panggul, termasuk sitologi serviks rutin, abdomen, payudara dan tekanan darah.

Kehamilan dan menyusui

TSH tidak boleh diminum selama kehamilan atau menyusui.

Studi epidemiologis ekstensif dengan hormon steroid yang digunakan untuk kontrasepsi dan terapi sulih hormon tidak menunjukkan peningkatan risiko kelainan janin pada anak-anak yang dilahirkan oleh pengguna hormon tersebut sebelum kehamilan, atau efek teratogenik jika hormon diminum tanpa sengaja pada kehamilan dini.

Sedikit hormon seks akan diekskresikan ke dalam ASI.

Kemasan

Kemasan kalender terdiri dari 21 tablet.

No. Reg.: XXXXXXXXXXXXXXXX

Storage

Simpan obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.
Simpanlah di bawah suhu 30°C.

Harus dengan resep dokter

Diproduksi oleh:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG,
Weimar-Jerman

Diimpor oleh:
PT. Bayer Indonesia
Depok-Indonesia