

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyclogest 400 mg emätinpuikot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinpuikko sisältää 400 mg progesteronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko

Luonnonvalkoinen, sukkulamainen emätinpuikko, joka on kooltaan noin 10 mm x 30 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cyclogest on tarkoitettu luteaalivaiheen tueksi naisille annettavien lapsettomuushoitojen osana (Assisted Reproductive Technology, ART).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Yksi 400 mg emätinpuikko asetetaan emättimeen kahdesti vuorokaudessa munasolujen keräyksestä alkaen. Jos raskaus vahvistuu, Cyclogest-valmisteen käyttöä on jatkettava, kunnes hoidon aloituksesta on kulunut 38 vuorokautta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Cyclogest-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole kerätty kliinisiä tietoja.

Käyttö erityisryhmille

Valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kokemusta.

Antotapa

Emättimeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Diagnosoimaton verenvuoto emättimeestä.

Tiedossa olevat tai epäillyt pahanlaatuiset kasvaimet, jotka ovat progesteroniherkkiä. Porfyria.

Tiedossa oleva keskeytynyt keskenmeno tai kohdunulkoinen raskaus.

Aktiivinen tai aiempi valtimo- tai laskimotromboembolia tai vaikea tromboflebiitti.

Vaikea maksan toimintahäiriö tai vaikea maksasairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Cyclogest-hoito on lopetettava, jos epäillään jotakin seuraavista tiloista: sydäninfarkti, aivoverenkierron häiriö, valtimo- tai laskimotromboembolia (laskimotukos tai keuhkoembolia), tromboflebiitti tai verkkokalvon tromboosi.

Estrogeeneihin on yhdistetty tromboemboliariski, mutta tromboembolian ja progestiinien yhteys on epäselvä. Cyclogest-hoito saattaa siten suurentaa edelleen tromboemboliariskiä naisilla, joilla on yleisesti tunnettuja tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä, kuten positiivinen anamneesi tai sukuanamneesi. Näillä naisilla Cyclogest-hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava. On kuitenkin huomioitava, että raskaus itsessään suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Jos potilaalla on anamneesissa masennusta, häntä on tarkkailtava huolellisesti. Hoidon lopettamista on harkittava, jos oireet pahenevat.

Progesteroni saattaa aiheuttaa jonkinasteista nesteen kertymistä elimistöön, joten tilat, joihin tämä voi vaikuttaa (esim. epilepsia, migreeni, astma, sydämen tai maksan toimintahäiriö), vaativat huolellista seurantaa.

Pienellä osalla estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmisteiden käyttäjistä on havaittu glukosinsiedon heikkenemistä. Tämän heikkenemisen mekanismia ei tunneta. Tämän vuoksi diabetespotilaita on seurattava progesteronihoidon aikana tarkoin.

Progesteroni metaboloituu maksassa, ja sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Progesteronin käytön äkillinen lopettaminen voi lisätä ahdistuneisuutta ja mielialan vaihtelua sekä suurentaa kouristuskohtausherkkyyttä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maksan sytokromi P450-3A4 -järjestelmää tunnetusti indusoivat lääkkeet (esim. rifampisiini, karbamatsipiini tai fenytoiini) saattavat nopeuttaa progesteronin eliminaatiota ja siten heikentää sen biologista hyötyosuutta.

Muiden vaginaalisten valmisteiden samanaikaisen käytön vaikutusta Cyclogest-valmisteesta vapautuvan progesteronin tuottamaan altistukseen ei ole arvioitu, eikä niiden käyttöä siksi suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cyclogest-valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lapsettomuushoitojen osana (ks. tarkat tiedot kohdasta 4.1). On vain vähän tietoja synnynnäisten epämuodostumien (mukaan lukien poika- tai tyttölasten sukuelinten poikkeavuudet) riskistä raskausaikaisen kohdunsisäisen altistuksen jälkeen, eikä näiden tietojen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä. Kliinisen tutkimuksen aikana havaittu synnynnäisten epämuodostumien, spontaanien keskenmenojen ja kohdunulkoisten raskauksien määrä oli verrattavissa perusväestössä kuvattuun tapahtumamäärään. Kokonaisaltistus on kuitenkin liian pieni johtopäätösten tekemiseksi.

Imetys

Äidinmaidossa on todettu havaittavia määriä progesteronia. Siksi Cyclogest-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Progesteroni saattaa aiheuttaa huimausta. Ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä on siksi noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään, mitä haittavaikutuksia on todettu potilailla, jotka saavat luteaalivaiheen progesteroni-tukea lapsettomuushoitojen osana.

ELINJÄRJESTELMÄ-LUOKKA	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100
Psyykkiset häiriöt		Mielialan vaihtelu
Hermosto	Uneliaisuus	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriöt
Verisuonisto	Kuumat aallot	Verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Vatsan pullotus, vatsakipu, ummetus	Ripuli, oksentelu, ilmavaivat, mahalaukun dilataatio
Iho ja ihonalainen kudος		Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina), yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie t		Pollakisuria, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen kipu	Verenvuoto emättimestä, lantion alueen kipu, metrorragia, munasarjojen turpoaminen, vulvovaginaalinen kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Vilunväristykset, koetun ruumiinlämmön muutokset, antokohdan kutina, epämukava tunne
Tutkimukset		Painonnousu

Muiden vaginaalisten valmisteiden tavoin voi esiintyä hieman vuotoa emätinpuikkopohjasta.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Progesteroniemätinpuikkojen turvallisuusmarginaali on suuri, mutta yliannostus voi aiheuttaa euforiaa tai dysmenorreaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, pregneeni-(4)-johdokset, ATC-koodi: G03DA04

Progesteroni on luontaisesti esiintyvä steroidi, jota erittyy munasarjoista, istukasta ja lisämunuaisista.

Jos estrogeenimäärä on riittävä, progesteroni saa kohdun limakalvon siirtymään proliferatiivisesta vaiheesta sekretoriseen vaiheeseen. Progesteroni on välttämätöntä, jotta kohdun limakalvon kyky ottaa vastaan kiinnittyvä alkio paranee. Kun alkio on kiinnittynyt, progesteronilla on raskautta ylläpitävä vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin hedelmöityshoitoa ja IVF-hoitoa saaneita premenopausaalisia naisia, raskausprosentti vaginaalisesti asetettujen Cyclogest-emätinpuikkojen käytön (400 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen oli koko analyysipopulaatiossa 38,3 % ja tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa 38,1 % 38 vuorokautta jatkuneen luteaalivaiheen tuen jälkeen. Kliininen raskausprosentti 70 vuorokautta jatkuneen luteaalivaiheen tuen jälkeen oli 34,5 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Cyclogest-valmistetta annetaan terveille naisille vaginaalisesti annoksella 400 mg 12 tunnin välein, voidaan nopeasti saavuttaa ja tehokkaasti ylläpitää seerumin progesteronipitoisuuden fysiologinen taso, joka on asianmukainen munasarjakierron keskiluteaalivaiheen ja alkuraskauden kannalta. C_{max} -keskiarvo 10 vuorokautta jatkuneen toistuvan annostelun jälkeen oli 18,4 [ng/ml] ja C_{trough} -keskiarvo 10,5 [ng/ml].

Jakautuminen

Progesteroni sitoutuu noin 96–99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin ja kortikosteroideja sitovaan globuliiniin.

Biotransformaatio

Progesteroni metaboloituu lähinnä maksassa, pääasiassa pregnandioleiksi ja pregnanoloneiksi. Pregnanoliolit ja pregnanolonit konjugoituvat maksassa glukuronidi- ja sulfaattimetaboliiteiksi. Progesteronin sappeen erittyvät metaboliitit saattavat dekonjugoitua ja metaboloitua suolessa edelleen pelkistymisen, dehydroksylaation ja epimerisaation kautta.

Eliminaatio

Progesteroni eliminoituu munuaisten ja sapsen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Progesteroni on ihmisillä ja eläimillä esiintyvä luontainen sukupuolisteroidihormoni, joka tunnetaan hyvin ja jolla ei tiedetä olevan toksikologisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC-PE-repäisy-pakkaukset
12, 15, 30 tai 45 emätinpuikkoa
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33961

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.02.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.09.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cyclogest 400 mg vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett vagitorium innehåller 400 mg progesteron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Vagitorium

Benvitt, torpedformat vagitorium, storlek: ungefär 10 mm x 30 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cyclogest är indicerat som lutealfasstöd för kvinnor vid assisterad befruktning (Assisted Reproductive Technology, ART).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Ett 400 mg vagitorium administrerat vaginalt 2 gånger dagligen med start vid oocytinsamling. Om graviditet har bekräftats, ska administreringen av Cyclogest fortsätta i 38 dagar från behandlingens början.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Cyclogest för en pediatrisk population.

Äldre

Det finns inga kliniska data från patienter över 65 år.

Användning hos särskilda patientgrupper

Det finns ingen erfarenhet av användning av Cyclogest hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringsätt

Vaginal användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Odiagnosticerad vaginal blödning.

Kända eller misstänkta progesteronkänsliga maligna tumörer.

Porfyri.

Känd uteblivet missfall eller ektopisk graviditet.

Aktiv arteriell eller venös tromboemboli eller svår tromboflebit, eller anamnes av dessa tillstånd.

Gravt nedsatt leverfunktion eller leversjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Cyclogest ska sättas ut om något av följande tillstånd misstänks: hjärtinfarkt, cerebrovaskulära störningar, arteriell eller venös tromboemboli (venös tromboemboli eller lungemboli), tromboflebit eller retinal trombos.

Även om risk för tromboembolism har förknippats med östrogener, är en koppling till progestogener ännu oklar. Hos kvinnor med allmänt kända riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såsom positiv personlig eller familjär anamnes, skulle behandling med Cyclogest därför ytterligare kunna öka risken för tromboembolism. Hos dessa kvinnor bör nyttan av administrering av Cyclogest vägas mot riskerna. Det bör emellertid noteras att graviditet i sig självt innebär en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Patienter med depression i anamnesen ska övervakas noggrant. Överväg utsättning om symtomen förvärras.

Eftersom progesteron kan orsaka viss grad av vätskeretention kräver tillstånd som påverkas av denna faktor (t.ex. epilepsi, migrän, astma, nedsatt hjärt- eller njurfunktion) noggrann övervakning. En minskning av glukostolerans har observerats hos ett litet antal patienter som fått östrogen-progesteron-kombinationer. Mekanismen bakom denna minskning är okänd. Därför ska diabetespatienter noggrant övervakas under progesteronterapi.

Progesteron metaboliseras i levern och bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Abrupt utsättning av progesteron kan orsaka ökad oro, humörförändring och ökad krampkänslighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som är kända inducerare av cytokrom P450-3A4-systemet i levern (t.ex. rifampicin, karbamazepin eller fenytoin) kan öka eliminationshastigheten och därigenom minska biotillgängligheten av progesteron.

Effekten på exponering av progesteron från Cyclogest vid samtidig användning av andra vaginala produkter har inte utvärderats och rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cyclogest är endast indicerad under graviditetens första trimester, för användning som en del i behandlingen vid assisterad befruktning (se avsnitt 4.1 för fullständig information). Data avseende risken för kongenitala missbildningar, inklusive genitala avvikelser hos spädbarn (pojkar och flickor) efter intrauterin exponering under graviditet, är begränsade och ännu ofullständiga. Andelen kongenitala missbildningar, missfall eller ektopiska graviditeter som observerade under den kliniska studien var jämförbar med andelen hos den vanliga befolkningen. Andelen behandlade patienter är dock för låg för att kunna dra någon slutsats.

Amning

Spår av progesteron har identifierats i bröstmjölken hos mödrar. Cyclogest ska därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Progesteron kan orsaka yrsel; därför ska försiktighet iakttas hos patienter som kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar hos patienter som genomgår lutealfasstöd som en del av assisterad befruktning visas i tabellen nedan:

ORGANSYSTEMKLASS	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Psykiska störningar		Humörsvägningar
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi
Blodkärl	Blodvallning	Blödning
Magtarmkanalen	Utspänd buk, buksmärta, förstoppning	Diarré, kräkningar, väderspänning, magdilatation
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktion (t.ex. utslag, klåda), nattliga svettningar
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Artralgi
Njurar eller urinvägar		Pollakiuri, inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet	Vaginal blödning, bäckensmärta, metrorragi, ovariell förstoring, vulvovaginal klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Köldkänsla, känsla av förändrad kroppstemperatur, klåda vid administreringsstället, obehag
Undersökningar		Viktökning

Som för andra vaginala preparat kan ett visst läckage från vagitoriets matris (hårdfett) förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns en stor säkerhetsmarginal hos progesteronvagitorium, men överdosering kan orsaka eufori eller dysmenorré.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, progestogener, pregnen-(4)-derivat, ATC-kod: G03DA04

Progesteron är ett naturligt förekommande hormon som utsöndras via ovarierna, placenta och binjurarna. Vid förekomst av tillräckligt med östrogen förvandlar progesteron ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Progesteron är nödvändigt för att öka endometriets mottaglighet för implantation av ett embryo. När embryot är implanterat verkar progesteron för att bevara graviditeten.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk fas III-studie med pre-menopausala kvinnor som genomgick ART och IVF efter vaginalt administrerat Cyclogest-vagitorium (400 mg två gånger dagligen) var graviditetsfrekvensen 38,3 % i den fullständiga analysuppsättningen (FAS) och 38,1 % i per protokoll-population (PP) efter 38 dagars lutealfasstöd. Den kliniska graviditetsfrekvensen var 34,5 % efter 70 dagars lutealfasstöd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vaginal administrering av Cyclogest 400 mg vagitorium var tolfte timme hos friska kvinnor har visat sig effektivt för att etablera och upprätthålla serumprogesteronkoncentrationer vid fysiologiska nivåer som är lämpliga mitt i lutealfasen i äggstockens cykel och tidig graviditet. Medelvärdet för C_{max} efter tio dagars behandling med upprepad dosering var 18,4 [ng/ml] och C_{trough} var 10,5 [ng/ml].

Distribution

Progesteron är till omkring 96-99% bundet till plasmaproteiner, primärt till serumalbumin och kortikosteroidbindande globulin.

Metabolism

Progesteron metaboliseras huvudsakligen i levern, i stor utsträckning till pregnandiol och pregnenolon. Pregnan diol och pregnenolon konjungeras i levern till glukuronid- och sulfat-metaboliter. Progesteronmetaboliter som utsöndras via gallan kan dekonjungeras och kan vidaremetaboliseras i tarmarna via reduktion, dehydroxylering och epimerisering.

Eliminering

Progesteron elimineras via njurarna och gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Progesteron är ett välkänt könshormon som är naturligt förekommande hos människa och djur, utan kända toxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar med PVC/PE-strips

12, 15, 30 eller 45 vagitorier

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest, Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33961

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.02.2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.09.2021