

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LUGESTERON® 200 mg -kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää vaikuttavana aineena 200 mg mikrokiteistä progesteronia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (oraaliseen tai vaginaaliseen käyttöön)

Pyöreä, hieman kellertävä, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää valkeahkoa pastaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Progesteronin puutteeseen liittyvät tilat, kuten

- peri- ja postmenopausaalinen korvaushoito estrogeenihoidon yhteydessä
- premenstruaalinen oireyhtymä
- toiminnalliset vuotohäiriöt
- keltarauhasen vajaatoiminta.

Vaginaalista hoitoa käytetään vaihtoehtoisesti oraalisen hoidon sijasta erityisesti keltarauhasen vajaatoiminnan yhteydessä

- tukemaan luteaalivaihetta sykleissä, joiden aikana tehdään koeputkihedelmöitys (IVF)
- tukemaan luteaalivaihetta uhkaavien tai toistuvien alkuraskauden keskenmenojen yhteydessä, jos niiden syynä on keltarauhasen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Oraalinen annostus:

LUGESTERON®-valmisteen tavallinen vuorokausiannos on 200–300 mg yhtenä tai kahtena annoksena, eli yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä tai yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla. Oraalinen annos tulisi ottaa erillään aterioista.

Peri- ja postmenopausaalinen korvaushoito estrogeenin lisäksi vain naisille, joilla on kohtu tallella tai joilla on todettu endometrioosi:

Joko yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä tai yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä 12–14 päivän aikana kalenterikuukausittain, jos hoito yhdistetään jatkuvaan estrogeenikorvaushoitoon.

Joko yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä tai yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä kunkin estrogeenihoitojakson 12–14 viimeisenä päivänä, jos estrogeenia käytetään jaksottaisesti.

Premenstruaalinen oireyhtymä:

Joko yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä tai yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä 10 päivän ajan kierron 17.–26. päivinä.

Toiminnalliset vuotohäiriöt:

Joko yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä tai yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä 10–14 päivän ajan kierron 15.–17. päivästä lähtien. Ennen hoidon alkua on poissuljettava pahanlaatuisten muutosten mahdollisuus ottamalla kohdun limakalvolta imu-, harja-, huuhtelu- tai kaavintanäyte.

Keltarauhasen vajaatoiminta:

Yksi 100 mg:n kapseli aamulla ja yksi 200 mg:n kapseli illalla nukkumaan mennessä kolmannesta ovulaation jälkeisestä päivästä lähtien (määritetään esim. peruslämpökäyrän avulla, yleensä kierron 17. päivä) 9.–11. raskausviikolle mutta ei pidemmälle, tai kunnes vuoto alkaa.

Vaginaalinen annostus:

Vaginaalinen annos on yleensä 300–600 mg päivässä, ja se jaetaan kahteen tai kolmeen osaan annokseen. Hoito tapahtuu työntämällä yksi tai useampi kapseli käsin syvälle emättimeen.

Vaginaalinen annos lapsettomuuden hoidossa, esim. koeputkihedelmoituksen yhteydessä, on 300–600 mg/vrk jaettuna kolmeen annokseen kolmannesta ovulaation jälkeisestä päivästä lähtien 9.–11. raskausviikolle mutta ei pidemmälle, tai kunnes vuoto alkaa.

4.3 Vasta-aiheet

Vakava maksasairaus, kolestaattinen ikterus, selvittämätön kohtuverenvuoto, yliherkkyys jollekin valmisteen aineosalle, laskimo- tai valtimotromboembolinen sairaus, pähkinä- ja soija-allergia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yli puolet varhaisista keskenmenoista johtuu geneettisistä syistä. Lisäksi infektiot ja mekaaniset ongelmat saattavat olla syynä keskenmenoon. Progesteronitukihoidon tulisi käyttää vain niissä tapauksissa, joissa keskenmenon syynä on keltarauhasen vajaatoiminta.

Ennen hoidon alkua ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana on tarpeellista tehdä täydellinen lääketieteellinen tutkimus.

LUGESTERON®-valmistetta pitäisi käyttää ainoastaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja silloinkin vaginaalisesti. LUGESTERON®-valmistetta ei ole tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoitoon. Mikronoidun progesteronin käyttö raskauden keskimmäisen ja viimeisen kolmanneksen aikana voi johtaa kolestaattisen ikteruksen tai hepatosellulaarisen maksasairauden kehittymiseen.

Valmisteen käytön yhteydessä saattaa joskus esiintyä väsymystä tai huimausta 1–3 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Jos oireita ilmenee haittaavassa määrin, hoito on syytä aloittaa

ottamalla ensin 2 kapselia illalla ja siirtyä aamuin illoin otettavaan annokseen 5–7 päivän kuluttua tai käyttää vaginaalista annosta. Luonnollisen progesteronin käyttöä potilaille, jotka kärsivät huimauksesta, tulee välttää.

Tiputtelevia läpäisyvuotoja saattaa esiintyä. Näissä tapauksissa saattaa olla syytä muuttaa lääkkeen annostusta tai ottaa lääke kierron myöhemmässä vaiheessa (esim. hoidon aloitus kierron 19. päivänä kierron 17. päivän sijasta). Tarvittaessa on otettava näyte kohdun limakalvosta.

Vaikkakaan progesteronin ei tiedetä lisäävän hyytymistaipumusta, on eräissä tutkimuksissa kuitenkin raportoitu tromboflebiitin ja/tai tromboembolisen sairauden (esim. aivohalvaus) riskin ja rintasyöpäriskin suurenemista, kun hormonikorvaushoito toteutetaan estrogeenin ja progesteronin yhdistelmällä. Progesteronia annettaessa tulee ottaa huomioon tromboottisten häiriöiden mahdollisuus, tromboflebiitti, verkkokalvotromboosi, aivoembolia/aivohalvaus ja keuhkoembolia mukaan lukien. Jos tällaisia häiriöitä esiintyy tai epäillään, hormonikorvaushoito on heti lopetettava. Niiden potilaiden tilaa, joilla on tromboottisten häiriöiden riskitekijöitä, on seurattava huolellisesti.

Progestageenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja sen vuoksi sellaisten naisten tilaa, joilla on jokin sairaus, johon tämä voi vaikuttaa (esim. epilepsia, migreeni tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta) on seurattava tarkasti. Myös seuraavat tilat saattavat edellyttää lääkityksen lopettamista ja jatkodiagnostisia toimenpiteitä: välivuodot, muut epäsäännölliset vuodot ja masennus.

Progestageenihoido voi peittää postmenopausaalioreiden alkamisen. Progestageenihoidosta tulee ilmoittaa patologille tiettyjä näytteitä toimitettaessa, koska progestageenit vaikuttavat esimerkiksi kohdun limakalvon rakenteeseen ja patologiaan. Progestageenit voivat pahentaa porfyrian oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun steroideja on käytetty raskauden ehkäisyyn, on seuraavien lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä ilmennyt yhteisvaikutuksia:

Griseofulviini indusoi steroidien metaboliaa, ja seurauksena voi olla välivuotoja.

Jotkut antibiootit, kuten ampisilliini, amoksisilliini ja tetrasykliinit, saattavat laskea aktiivin steroidin pitoisuuksia plasmassa, koska nämä antibiootit voivat vaikuttaa steroidikonjugaattien hydrolyysiin suolessa ja ei-konjugoituneen steroidin reabsorptioon, jolloin aktiivin steroidin pitoisuudet plasmassa pienenevät.

Rifampisiini ja rifabutiini voivat indusoida steroidien metaboliaa.

Antiepileptiset lääkkeet (ei valproiinihappo): fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini ja primidoni indusoivat steroidien oksidatiivista hajoamista ja niiden konjugoitumista.

Siklosporiini saattaa estää levonorgestreelin (progestiinin) metaboliaa.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet voivat indusoida steroidien metaboliaa ja pienentää plasman progesteronipitoisuutta sekä heikentää kliinistä tehoa.

Steroidit voivat estää joidenkin bentsodiatsepiinijohdannaisten, kuten diatsepaamin, klordiatsepoksidin ja alpratsolaamin, hapettumista ja indusoida oksatsepaamin ja loratsepaamin glukuronoitumista. Näillä interaktioilla ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä, koska bentsodiatsepiinien terapeuttinen leveys on suuri.

4.6 Raskaus ja imetys

Luonnollista progesteronia on käytetty kauan keltarauhasen vajaatoiminnan hoitoon oralisesti, vaginaalisesti ja lihakseen annettuna aina 9.–11. raskausviikolle asti. Koeputkihedelmöityksen yhteydessä progesteronia käytetään (joko) vaginaalisesti (tai oralisesti). (Raskauden myöhemmässä vaiheessa lääkkeen käyttöaiheet eivät ole kiistattomia.) Valmisteen käyttö raskauden keskimmäisen ja viimeisen kolmanneksen aikana voi johtaa kolestaattisen ikteruksen tai hepatosellulaarisen maksasairauden kehittymiseen.

Progestiineja ja progesteronia pidetään turvallisina käyttää imetyksen aikana edellä mainituissa hoitoindikaatioissa, koska niiden ei ole todettu estävän maidon tuotantoa tai haittaavan lapsen kehitystä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oraalista annosta käytettäessä LUGESTERON® voi aiheuttaa väsymystä tai huimauksen tunnetta 1–3 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Progesteroni voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset: vatsakipu, nesteretentio, rintojen pingotus/arkuus, libidon heikkeneminen, päänsärky
Hermosto: huimaus ja väsymys (ks. 4.4)

Ruuansulatuskanava: vatsan turvotus, ruuansulatushäiriöt

Sydän ja verenkiertojärjestelmä: erittäin harvinaisena anafylaktinen sokki. Tromboemolian riski on suurentunut (ks. 4.4).

Virtsa- ja sukupuolielimet: emättimen ärsytys/vuoto, tiputtelevat läpäisyvuodot (ks. 4.4)

Seuraavia ihohaittoja on harvinaisina havaittu progesteronihoidon yhteydessä: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura ja nokkosihottuma.

Valmiste sisältää glyserolia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia suurina annoksina suun kautta otettuna.

4.9 Yliannostus

Väsymystä, huimausta ja tiputteluvuotoja saattaa esiintyä yliannostuksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pregneeni-(4)-johdokset, progesteroni

ATC-koodi: G03DA04

Progesteronilla on samat farmakodynaamiset ominaisuudet kuin luonnollisella keltarauhashormonilla, eli sillä on erityisesti antiestrogeeninen, gestageeninen, termogeeninen ja aldosteronin vastainen vaikutus mutta ei androgeenista vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalinen käyttö:

Absorptio:

Mikrokiteinen progesteroni imeytyy ruoansulatuskanavasta. Progesteronipitoisuudet plasmassa suurenevat hoidon ensimmäisen tunnin aikana ja huippupitoisuus saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että plasman progesteronipitoisuudet ovat kahden samaan aikaan otetun kapselin jälkeen 0,13 ng/ml–4,25 ng/ml yhden tunnin kuluttua, keskimäärin 11,75 ng/ml kahden tunnin kuluttua, 8,37 ng/ml neljän tunnin kuluttua, 2,00 ng/ml kuuden tunnin kuluttua ja keskimäärin 1,64 ng/ml kahdeksan tunnin kuluttua.

Kun otetaan huomioon hormonin retentoitumisaika kudoksissa, oraalinen annos tulisi jakaa kahteen noin 12 tunnin välein otettavaan kerta-annokseen, jotta kudospitoisuudet pysyisivät riittävällä tasolla koko 24 tunnin ajan.

Farmakokinetiikassa esiintyy huomattavia yksilöllisiä vaihteluita. Samalla henkilöllä farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät kuitenkin samoina usean kuukauden ajan, mikä mahdollistaa sopivan yksilöllisen annostelun.

Metabolia:

Plasmassa progesteronin päämetaboliitit ovat 20- α -hydroksi- Δ -4- α -pregnanoloni ja 5- α -dihydroprogesteroni. 95 % suun kautta otetusta progesteronista erittyy virtsaan glykurokonjugaattimetaboliitteina, pääasiassa 3- α -, 5- β -pregnandiolina (pregnandiolina). Nämä plasmassa ja virtsassa esiintyvät metaboliitit ovat samanlaisia kuin ne, joita esiintyy keltarauhasen fysiologisen erityksen yhteydessä.

Vaginaalinen käyttö:

Absorptio:

Vaginaalisesti käytetty progesteroni imeytyy nopeasti, sillä suuria plasman progesteronipitoisuuksia todetaan yhden tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Progesteronin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–6 tunnin kuluessa lääkkeen annosta ja pitoisuus pysyy keskimäärin tasolla 9,7 ng/ml yli 24 tuntia, kun vaginaalisena annoksena käytetään 100 mg aamulla ja illalla. Tämä keskimääräinen suositeltu annos saa aikaan tasaisen fysiologisen plasman progesteronipitoisuuden, joka vastaa normaalissa ovulatorisessa kierrossa luteaalivaiheessa mitattuja pitoisuuksia. Koska interindividuaaliset eroavuudet progesteronipitoisuuksissa ovat vähäiset, lääkkeen vaikutukset ovat hyvin samanlaiset eri yksilöillä standardiannosta käytettäessä.

Jos päivittäinen annos ylittää 200 mg, progesteronipitoisuudet ovat samanlaiset kuin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Metabolia:

Plasman 5- β -pregnanolonipitoisuudet eivät suurene.

Progesteroni erittyy virtsaan pääasiassa 3- α , 5- β -pregnanediolina (pregnandiolina), mikä ilmenee tämän metaboliitin pitoisuuden jatkuvana suurenemisena virtsassa (huippupitoisuus 142 ng/ml kuuden tunnin kuluttua).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei mainittavaa

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**

Maapähkinäöljy, soijalesitiini, liivate, glyseroli, titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C:ssa)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

15 ja 45 kapselia, läpipainopakkaus (PVC/Al), kartonkikotelo.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erillistä käyttöohjetta

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17350

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.1.2004