

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Amelgen 400 mg vaginalne globule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna globula vsebuje 400 mg progesterona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna globula

Umazano bela, približno 10 x 30 mm velika vaginalna globula v obliki torpeda.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amelgen je indicirano za podporo lutealne faze kot del postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo (ART - *assisted reproductive technologies*) pri zdravljenju žensk.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasle ženske*

Ena 400 mg vaginalna globula vaginalno dvakrat na dan z začetkom po odvzemu jajčeca. Če je nosečnost potrjena, je potrebno z uporabo zdravila Amelgen nadaljevati še 38 dni od začetka zdravljenja.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Amelgen ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

##### *Starejše ženske*

Kliničnih podatkov za bolnice, starejše od 65 let, ni.

##### *Uporaba pri posebnih skupinah bolnic*

Izkušenj z uporabo zdravila Amelgen pri bolnicah z motnjami v delovanju jeter ali ledvic ni.

##### Način uporabe

Zdravilo Amelgen se vstavi neposredno v nožnico.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nediagnosticirana vaginalna krvavitev;

- znani ali sumljivi maligni tumorji, občutljivi na progesteron;
- porfirija;
- zadržani splav ali ektopična nosečnost;
- aktivna arterijska ali venska trombembolija oz. hud tromboflebitis, ali prisotnost katerega od teh stanj v anamnezi;
- huda motnja v delovanju jeter ali huda bolezen jeter.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporabo zdravila Amelgen je potrebno prekiniti, če obstaja sum na prisotnost katerega od naslednjih stanj: miokardni infarkt, cerebrovaskularna bolezen, arterijska ali venska trombembolija (venska trombembolija ali pljučna embolija), tromboflebitis ali retinalna tromboza.

Čeprav je tveganje za trombembolijo povezano z estrogeni, je povezava s progestogeni še vedno vprašljiva. Zato pri ženskah s splošno priznanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z zdravilom Amelgen dodatno poveča tveganje. Pri teh ženskah je treba pred uporabo zdravila Amelgen pretehtati koristi zdravljenja napram tveganjem. Vendar pa je treba opozoriti, da že sama nosečnost vodi v večje tveganje za trombembolične dogodke.

Bolnice z depresijo v anamnezi je potrebno skrbno spremljati. Če se simptomi depresije poslabšajo, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ker lahko progesteron povzroči določeno stopnjo zastajanja vode, moramo pozorno spremljati stanja, na katera lahko to vpliva (npr. epilepsija, migrena, astma, motnje v delovanju srca ali ledvic).

Pri majhnem številu bolnic, ki so jemale zdravila s kombinacijo estrogena in progestogena, so opazili zmanjšano toleranco za glukozo. Mehanizem tega zmanjšanja ni znan. Bolnice s sladkorno boleznijo moramo zato v času zdravljenja s progesteronom skrbno spremljati.

Progesteron se presnavlja v jetrih, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila pri bolnicah z motnjami v delovanju jeter.

Nenadna prekinitve zdravljenja s progesteronom lahko povzroči povečan občutek tesnobe, slabo razpoloženje in povečano občutljivost za konvulzije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila, ki inducirajo jetrni sistem citokroma P450-3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin ali fenitoin), lahko povečajo hitrost izločanja in s tem zmanjšajo biološko uporabnost progesterona.

Vpliva sočasne uporabe drugih zdravil za vaginalno uporabo na izpostavljenost progesteronu iz zdravila Amelgen niso ovrednotili, zato njihova uporaba ni priporočljiva.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Zdravilo Amelgen je indicirano samo v prvem tromesečju nosečnosti kot del postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo (glejte poglavje 4.1 za podrobnosti). Do sedaj zbrani podatki o tveganju za pojav kongenitalnih anomalij, vključno z genitalnimi anomalijami novorojenčkov moškega ali ženskega spola, ki se pojavijo po intrauterini izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti, so pomanjkljivi in nezadostni.

Pogostnost kongenitalnih anomalij, spontanih splavov in zunajmaterničnih nosečnosti, ki so jih opazili v kliničnem preskušanju, je primerljiva s pogostostjo teh dogodkov v splošni populaciji, čeprav je skupna izpostavljenost premajhna za ustrezne zaključke.

## Dojenje

V materinem mleku so izmerili zaznavno količino progesterona. Zato se zdravila Amelgen v času dojenja ne sme uporabljati.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Progesteron lahko povzroča omotico, zato je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost.

## 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki pri bolnicah s podporo lutealne faze kot del postopka ART so prikazani v preglednici spodaj:

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Občasni (≥1/1.000 do &lt;1/100)</b>
<b>Psihiatrične motnje</b>		spremembe razpoloženja
<b>Bolezni živčevja</b>	somnolenca	glavobol, omotica, disgevizija
<b>Žilne bolezni</b>	navali vročine	krvavitev
<b>Bolezni prebavil</b>	abdominalna distenzija, bolečine v abdomnu, konstipacija	diareja, bruhanje, flatulenca, dilatacija želodca
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus), nočno znojenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija
<b>Bolezni sečil</b>		polakisurija, inkontinenca
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	bolečine v dojkah	vaginalna krvavitev, bolečine v medenici, metroragija, povečanje jajčnikov, vulvovaginalni pruritus
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	utrujenost	občutek mraza, občutek sprememb telesne temperature, pruritus na mestu aplikacije, nelagodje
<b>Preiskave</b>		povečanje telesne mase

Kot pri drugih vaginalnih pripravkih se lahko pojavi tudi uhajanje sestavin vaginalne globule.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

[www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Meja varne uporabe vaginalnih globul s progesteronom je velika, vendar prevelik odmerek lahko povzroči evforijo ali dismenorejo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; progestogeni; derivati pregnena, oznaka ATC: G03DA04

Progesteron je naravni steroid, ki ga izločajo jajčniki, placenta in nadledvična žleza. Ob prisotnosti zadostne količine estrogena pride endometriji pod vplivom progesterona iz proliferativne v sekretorno fazo. Progesteron je potreben za povečanje sprejemljivosti endometrija za implantacijo zarodka. Po implantaciji zarodka progesteron vzdržuje nosečnost.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem preskušanju faze III. pri predmenopavzalnih ženskah v postopku ART in oploditve *in vitro* (IVF - *in vitro fertilization*) se je nosečnost po vaginalni uporabi zdravila Amelgen (400 mg dvakrat dnevno) nadaljevala v 38,3% celotnega nabora za analizo (FAS - *full analysis set*) in 38,1% žensk zdravljenih po protokolu (PP - *per protocol*) po 38 dnevni podpori lutealne faze. Klinična stopnja nosečnosti je bila 34,5% po 70 dnevni podpori lutealne faze.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Vaginalna aplikacija zdravila Amelgen 400 mg vsakih 12 ur pri zdravih ženskah je pokazala učinkovito ter hitro doseganje ter vzdrževanje serumskih koncentracij progesterone v fizioloških ravneh primernih za srednjo lutealno fazo ovarijskega cikla v zgodnji nosečnosti. Povprečni  $C_{max}$  po 10. dneh večkratnega odmerjanja je bil 18,4 [ng/ml] in  $C_{through}$  je bil 10,5 [ng/ml].

#### Porazdelitev

Približno 96 % do 99 % progesterona se veže na serumske beljakovine, predvsem na serumski albumin in transkortin (CBG - *corticosteroid binding globulin*).

#### Biotransformacija

Progesteron se presnavlja predvsem v jetrih, v največji meri do pregnandiolov in pregnanolonov. Pregnandiol in pregnanolon se v jetrih konjugirajo do glukuronidnih in sulfatnih presnovkov. Presnovki progesterona, ki se izločajo z žolčem, se lahko dekonjugirajo in v črevesju presnavljajo naprej v procesih redukcije, dehidroksilacije in epimerizacije.

#### Izločanje

Progesteron se izloča skozi ledvice in z žolčem.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Progesteron je dobro znan, naraven steroidni hormon, ki ima pri ljudeh in živalih vlogo v razmnoževanju in nima znanih toksičnih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Trda mast

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PE dvojni trakovi  
12, 15, 30, 45 vaginalnih globul  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02382/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. 11. 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 6. 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 9. 2021