

 3. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Progestan, bløde vaginalkapsler 200 mg**

**0. D.SP.NR.**

32946

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Progestan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 200 mg progesteron (mikroniseret).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde vaginalkapsler

Ovale, let gule, bløde kapsler, der indeholder en hvidlig, olieagtig suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Progestan er indiceret hos kvinder til:

* Supplementering i lutealfasen under cyklusser med fertilitetsbehandling (assisteret reproduktionsteknologi (ART)).
* Forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix (cervix ≤25 mm ved ultralyd i andet trimester) og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Supplementering i lutealfasen under cyklusser med** fertilitetsbehandling **(assisteret reproduktionsteknologi)** **–** Den anbefalede dosis er 600 mg/dag, fordelt på tre doser: én om morgenen, én om middagen og den tredje ved sengetid. Behandlingen startes senest på den tredje dag efter udtagning af oocytter. Ved bekræftelse af graviditet fortsættes behandlingen som minimum indtil 7. uge, men ikke længere end til 12. graviditetsuge.

**Forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen** **–** Den anbefalede dosis er 200 mg om dagen, der tages om aftenen ved sengetid fra omkring uge 20 til uge 34 i graviditeten. For oplysninger om fælles beslutningstagen, se pkt. 4.4.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Progestan hos den pædiatriske population.

*Ældre patienter*

Det er ikke relevant at anvende Progestan hos ældre.

Administration

Vaginal anvendelse.

Hver Progestan kapsel skal indføres dybt i vaginaen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Ikterus.
* Svær hepatisk dysfunktion.
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Karcinom i mammae eller genitalkanalen.
* Tromboflebitis.
* Tromboemboliske sygdomme.
* Cerebral blødning.
* Porfyri.
* Missed abortion.
* Præterm vandafgang (PPROM) (se pkt. 4.4).
* Allergi over for jordnødder eller soja (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

* Der skal gennemføres en komplet lægeundersøgelse før opstart af behandlingen og regelmæssigt under behandlingen.
* Progestan er ikke velegnet som kontraceptivum.
* I sjældne tilfælde kan brug af mikroniseret progesteron i andet og tredje graviditetstrimester medføre udvikling af graviditetskolestase eller hepatocellulær leversygdom.
* Behandlingen skal seponeres ved diagnosticering af missed abortion.

Forsigtighedsregler

* Enhver vaginalblødning skal altid undersøges.

*Specifik advarsel i forbindelse med supplementering i lutealfasen under cyklusser med* fertilitetsbehandling (*assisteret reproduktionsteknologi):*

* Progestan bør kun anvendes i de første tre måneder af graviditeten og må kun administreres vaginalt.

*Specifikke advarsler i forbindelse med forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen*:

Inden behandlingen iværksættes:

* Risiciene og fordelene ved de tilgængelige muligheder skal drøftes med patienten. Lægen og patienten skal i fællesskab træffe en beslutning om hvilken behandling, der er mest velegnet (se pkt. 5.1)
* Præterm vandafgang (PPROM) skal udelukkes (se pkt. 4.3). I tilfælde af vandafgang under behandlingen, skal yderligere behandling med Progestan seponeres.

**Progestan indeholder sojalecithin** og kan forårsage overfølsomhedsreaktioner (urticaria og anafylaktisk shock hos overfølsomme patienter). Da der er en mulig sammenhæng mellem sojaallergi og jordnøddeallergi, skal patienter med allergi over for jordnødder undgå at anvende Progestan (se pkt. 4.3).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Progestan kan interferere med virkningen af bromocriptin og kan øge plasmakoncentrationen af ciclosporin. Progestan kan påvirke resultaterne af laboratorieprøver vedrørende leverfunktionen og/eller endokrine funktioner.

Rifamyciner (såsom rifampicin) og antibiotika fremskynder metabolismen af Progestan.

Metabolismen af progesteron via humane levermikrosomer blev hæmmet af ketoconazol (IC50 <0,1 μM). Ketoconazol er en cytochrom P450 3A4-hæmmer. Disse data tyder derfor på, at ketoconazol kan øge biotilgængeligheden af progesteron. Den kliniske relevans af in vitro-fundene er ikke kendt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Naturligt progesteron kan gives oralt, vaginalt eller intramuskulært til behandling af lutealfaseinsufficiens indtil minimum 7. graviditetsuge og senest til 12. graviditetsuge. Naturligt progesteron kan også gives vaginalt til forebyggelse af præterm fødsel fra 20. graviditetsuge til 34. graviditetsuge.

Graviditet

Der er ikke fundet nogen forbindelse mellem maternel brug af naturligt progesteron i den tidlige graviditet og føtale misdannelser.

Amning

Progesteron er ikke indiceret i ammeperioden.

Progesteron udskilles i modermælken i detekterbare mængder.

Fertilitet

Eftersom dette lægemiddel er indiceret til støtte ved luteal insufficiens hos subfertile eller infertile kvinder, er der ingen kendt skadelig indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Progestan påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Lokal intolerans (brænden, kløe eller olieagtigt udflåd) er set i kliniske studier og rapporteret i publikationer, men forekomsten er ekstremt sjælden.

Ved brug i henhold til anbefalingerne kan der forekomme forbigående træthed eller svimmelhed inden for 1-3 timer efter administration af lægemidlet.

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse

Nedenstående oplysninger er baseret på omfattende erfaring med vaginal administration af progesteron efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opført efter hyppighed ved brug af følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Hyppigheden ikke kendt:** **(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- |
| Hud og subkutane væv | Pruritus |
| Det reproduktive system og mammae | VaginalblødningVaginalt udflåd |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Brændende fornemmelse |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomerne på overdosering kan omfatte døsighed, svimmelhed, eufori eller dysmenorré. Behandlingen består af observation og, om nødvendigt, symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, gestagener, ATC-kode: G03DA04.

Virkningsmekanisme

**Supplementering i lutealfasen** under ART:

Progesteron er et naturligt gestagen, det primære og vigtigste hormon for corpus luteum og placenta. Det virker på endometriet ved at omdanne proliferationsfasen til sekretionsfasen. Progestan har alle egenskaberne ved endogent progesteron med induktion af et fuldt sekretorisk endometrie og i særdeleshed gestagen, antiøstrogen, let antiandrogen og antialdosteron virkning.

Forebyggelse af præterm fødsel

Progesteron er vigtigt under graviditeten for at holde livmoderen i ro ved at begrænse produktionen af stimulerende prostaglandiner, der fremkalder livmoderkontraktioner. Progesteron begrænser også frigivelsen af matrixmetalloproteinaser, der kan forårsage cervikal udslettelse og blødgøring ved at hæmme ekspressionen af kontraktionsassocierede proteingener (ionkanaler, oxytocin- og prostaglandinreceptorer og *gap junctions*) i myometriet.

Selvom progesteronniveauet i den maternelle cirkulation ikke ændrer sig signifikant i ugerne op til indtræden af veer, er indtræden af veer ved eller før terminen forbundet med et funktionelt ophør af progesteronaktivitet på livmoderniveau.

Klinisk virkning/sikkerhedsstudier

I en meta-analyse af individuelle deltagerdata fra randomiserede, kontrollerede studier (EPPPIC 2021) blev det konkluderet, at vaginalt progesteron reducerede fødsel før 34. gestationsuge ved højrisiko-enkeltfoldsgraviditet. Studier af enkeltfoldsgraviditeter omfattede primært kvinder med tidligere spontan præterm fødsel eller kort cervix. Præterm fødsel før uge 34 var reduceret hos sådanne kvinder, der fik vaginal progesteron (ni studier, 3769 kvinder; relativ risiko [RR] 0,78; 95 % CI 0,68–0,90). Grundet den højere underliggende risiko var den absolutte risikoreduktion større hos kvinder med kort cervix, og derfor kan behandlingen være mest nyttig for sådanne kvinder. I forbindelse med fælles beslutningstagen hos kvinder med højrisiko-enkeltfoldsgraviditet bør den individuelle risiko, de potentielle fordele, skader og praktikaliteter ved interventionen drøftes. Evidensen understøttede ikke gestagenbehandling ved uselekterede flerfoldsgraviditeter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den farmakokinetiske profil ved forskellig dosering (f.eks. 300 mg vs. 600 mg) af progesteron administreret i vagina er ikke-lineær. Systemiske progesteronkoncentrationer er de samme med forskellige doseringer på grund af lokale farmakokinetiske processer, såsom direkte passiv diffusion eller transport via den lokale blodcirkulation eller lymfecirkulation, der medfører, at progesteron transporteres fra vaginaen til livmoderen.

Absorption

Mikroniseret progesteron administreret i vaginaen absorberes hurtigt, og der opnås stabile koncentrationer i plasma (4-12 ng/ml afhængigt af den daglige dosering) og et gennemsnitligt Cmax efter cirka 8 timer med mindre individuel fluktuation end med oralt indtaget medicin.

Ved en daglig dosis progesteron på 600 mg administreret i vaginaen var plasmakoncentrationen af progesteron stabil gennem hele administrationsperioden, så den højeste gennemsnitskoncentration var 11,63 ng/ml.

Fordeling

Mikroniseret progesteron administreret i vaginaen gennemgår den første metaboliske cyklus i livmoderen, hvor progesteron fordeles primært eller selektivt i livmoderen, hvilket medfører højere hormonniveauer i livmoderen og nærliggende væv.

Progesteron transporteres via lymfe- og blodkarrene, og cirka 96 %-99 % bindes til serumproteiner, primært til serumalbumin (50 %-54 %) og transkortin (43 %-48 %).

Elimination

Ved at administrere progesteron i vaginaen kan førstepassage-metabolismen i leveren undgås, hvilket muliggør opretholdelse af højere koncentrationer i plasma i længere tid.

95 % af progesteron elimineres via urinen som glycuronkonjugerede metabolitter, primært som 3 α, 5 β–pregnanediol (pregnandiol).

Biotransformation

Progesteron metaboliseres via leveren.

Oralt progesteron udskilles via galdeblæren og nyrerne med en halveringstid på 5-95 minutter. Det kan påvises i urinen efter 24 timer, og en lille mængde (8-17 %) udskilles i fæces.

Efter vaginal administration er de observerbare niveauer af pregnanolon og 5α-dihydroprogesteron meget lave på grund af den manglende førstepassage-metabolisme.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Solsikkeolie, renset

Sojalecithin

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/aluminium, der er indlagt i æsker.

Pakningsstørrelser: 15, 21, 45 og 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Besins Healthcare SA

Rue Washington 80

1050 Ixelles

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67624

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. maj 2023