

19. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Progestan, bløde vaginalkapsler 300 mg**

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

32946

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Progestan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 300 mg progesteron (mikroniseret).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 3 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde vaginalkapsler

Ovale, let gule, bløde gelatinekapsler (cirka 2,5 cm×0,8 cm), der indeholder en hvidlig, olieagtig suspension.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Progestan er indiceret til voksne kvinder til supplementering i lutealfasen under cyklusser med assisteret reproduktionsteknologi (ART).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Kun til vaginal anvendelse.

Den anbefalede dosis er 600 mg/dag, fordelt på to doser, en om morgenen og den anden ved sengetid. Behandlingen startes senest på den tredje dag efter udtagning af oocytter og fortsættes som minimum indtil 7. graviditetsuge, men ikke længere end til 12. graviditetsuge, eller indtil menstruationen begynder.

*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.

Den ene kapsel skal indføres dybt i vaginaen om morgenen og den anden ved sengetid.

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

Progestan er ikke velegnet som kontraceptivum.

Progestan er ikke beregnet til behandling af en forestående præmatur fødsel.

Brug af mikroniseret progesteron i andet og tredje graviditetstrimester kan medføre udvikling af graviditetskolestase eller hepatocellulær leversygdom.

Glucosetolerancen kan blive nedsat under behandling med progesteron, og hyppigere monitorering bør udføres. Progesteron er blevet forbundet med en stigning i type 2-diabetes, og der kan være behov for justeringer af medicineringen hos behandlede diabetespatienter.

Behandling skal seponeres ved diagnosticering af missed abortion*.*

***Forsigtighedsregler:***

Enhver form for vaginalblødning skal altid undersøges nærmere.

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**

Progestagener kan påvirke behandlingsbalancen ved diabetes og er blevet forbundet med en stigning i type 2-diabetes. Hos patienter med diabetes, skal lægemidlet til behandling af diabetes muligvis justeres ved samtidig behandling med progestagener (se pkt. 4.4).

*Virkninger, som progesteron kan have på andre lægemidler:*

Progesteron kan:

* Styrke eller svække coumariners koagulationsvirkning og hindre den koagulerende virkning af phenindion
* Hindre ciclosporins metabolisme, hvilket øger plasmakoncentrationen af ciclosporin og risikoen for toksicitet
* Øge plasmakoncentrationen af tizanidin
* Interferere med virkningen af bromocriptin
* Styrke bupivacains arytmogenicitet
* Påvirke resultaterne af laboratorieprøver vedrørende leverfunktionen og/eller endokrine funktioner
* Hindre oxidation af visse benzodiazepinderivater såsom diazepam, chlordiazepoxid og alprazolam og inducere glucuronidering af oxazepam og lorazepam. Disse synergivirkninger er sandsynligvis ikke klinisk signifikante, da det terapeutiske spektrum for benzodiazepiner er bredt.

*Andre lægemidlers interaktion med progesteron*

Følgende lægemidler kan øge progesterons metabolisme:

* Perampanel eller topiramat
* Visse antibiotika, såsom ampicillin, amoxicillin og tetracycliner kan nedsætte plasmakoncentrationen af steroider, da disse antibiotika kan påvirke hydrolysen af steroidkonjugater i tarmen og reabsorptionen af ikke-konjugeret steroid, hvorved koncentrationen af det aktive steroid i tarmen reduceres.
* Rifampicin og rifabutin
* Epileptika (ikke valproinsyre): phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, eslicarbazepin, oxcarbazepin og primidon/rufinamid (ved at inducere oxidativ nedbrydning)
* Plantelægemidler, der indeholder perikum
* Antiretrovirale lægemidler (proteaseblokkere): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
* Bosentan
* Aprepitant.

Følgende lægemidler kan hindre metabolismen af progesteron, hvilket kan øge biotilgængeligheden af progesteron:

* Antimykotika (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)
* Immunosuppressiva (tacrolimus)
* Statiner (atorvastatin, rosuvastatin)
* Monoaminoxidasehæmmere (MAO) (selegilin).

**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.

Graviditet

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

Amning

Progestan 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**

Progestan påvirker ikke eller 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 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** | **Meget sjælden** **(< 1/10.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Immunsystemet | Anafylaktiske reaktioner |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus |
| Det reproduktive system og mammae |  | Vaginalblødning  Vaginalt udflåd |

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-København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer 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

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

**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 lægemiddel.

I kliniske studier med en dosis på 300 mg progesteron administeret i vagina dagligt i syv dage var progesteronkoncentrationen i plasma stabil gennem hele administrationsperioden, så de gennemsnitlige koncentrationer konstant var over 6 ng/ml, og gennemsnitskoncentrationen var 8,03 ng/ml.

Ved en daglig dosis på 600 mg progesteron administreret i vagina var plasmakoncentrationen af progesteron ligeledes stabil under hele administrationsperioden, så den højeste gennemsnitskoncentration var 11,63 ng/ml. Tilsvarende var Cmax højere med dosis på 600 mg/dag sammenlignet med 300 mg/dag.

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

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**

Non-kliniske data viser 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 (E422)
* Titanindioxid (E171)
* Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud

15 dage.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevaringsbetingelser efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid HDPE-beholder med hvidt børnesikkert skruelåg af polypropylen (PP) med sølvfarvet forsegling til afrivning.

Pakningsstørrelser: 15 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)**

68770

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. februar 2023 (bløde vaginalkapsler 200 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. marts 2024