

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lugesteron® 200 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää vaikuttavana aineena 200 mg mikrokiteistä progesteronia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 kapseli sisältää soijalesitiiniä 2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 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 osannokseen. Hoito tapahtuu työntämällä yksi tai useampi kapseli käsin syvälle emättimeen.

Vaginaalinen annos lapsettomuuden hoidossa, esim. koeputkihedelmöityksen 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 varoitimet

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 limakalvolta.

Vaikkakaan progesteronin ei tiedetä lisäävän hyttymistäipumusta, 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.

Progestageenihoito voi peittää postmenopausaali-oireiden 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 ampicilliini, amoksisilliini ja tetrasykliinit, saattavat laskea aktiivien steroidin pitoisuuksia plasmassa, koska nämä antibiootit voivat vaikuttaa steroidikonjugaattien hydrolyysiin suolessa ja ei-konjugoituneen steroidin reabsorptioon, jolloin aktiivien steroidin pitoisuudet plasmassa pienenevät.

Rifampisiini ja rifabutiini voivat indusoida steroidien metaboliaa.

Antiepileptiset lääkkeet (ei valproiinihappo): fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini ja primidoni indusivat 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 bentsodiatsepiinijohdannain, kuten diatsepaamin, klordiatsepoksidin ja alpratsolaamin, hapettumista ja indusoida oksatsepaamin ja loratsepaamin glukuronoitumista. Näillä interaktoilla ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä, koska bentsodiatsepiinien terapeuttinen leveys on suuri.

4.6 Raskaus ja imetys

Luonnollista progesteronia on käytetty kauan keltarauhasen vajaatoiminnan hoitoon oraalisesti, vaginaalisesti ja lihakseen annettuna aina 9.–11. raskausviikolle asti. Koeputkihedelmöityksen yhteydessä progesteronia käytetään (joko) vaginaalisesti (tai oraalisesti). (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 hoitodikaatioissa, koska niiden ei ole todettu estävän maidon tuotantoa tai haittaavan lapsen kehitystä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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. kohta 4.4)

Ruoansulatuskanava: vatsan turvotus, ruoansulatushäiriöt

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Väsymystä, huimausta ja tiputteluvuotoja saattaa esiintyä yliannostuksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit, pregneeni-(4)-johdokset

ATC-koodi: G03DA04

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

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalinen käyttö:

Imeytyminen:

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 0,13–4,25 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 osa-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.

Biotransformaatio:

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:

Imeytyminen:

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.

Biotransformaatio:

Plasman 5- β -pregnanolonipitoisuudet eivät suurene.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot konventionaalisista turvallisuusfarmakologisista ja toksisuustutkimuksista eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Auringonkukkaöljy, puhdistettu, soijalesitiini, liivate, glyseroli, titaanidioksidi, puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C:ssa)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare Ireland Limited, 16 Pembroke Street Upper, Dublin 2, D02HE63, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17350

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2003/19.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lugesteron® 200 mg kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 200 mg mikroniserat progesteron som aktiv substans.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 kapsel innehåller 2 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk (för oral eller vaginal användning)

Rund, något gulaktig, mjuk gelatinkapsel som innehåller vitaktig pasta

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd relaterade till progesteronbrist, såsom

- peri- och postmenopausal hormonersättningsbehandling i kombination med östrogen
- premenstruellt syndrom
- funktionella blödningsrubbningsar
- nedsatt gulkroppsfunktion.

Vaginal behandling används som alternativ till oral behandling särskilt vid nedsatt gulkroppsfunktion

- för att stödja den luteala fasen under de cykler då in vitro-fertilisering (IVF) görs
- för att stödja den luteala fasen vid hotande eller upprepade missfall i början av graviditeten, om orsaken till dessa är nedsatt gulkroppsfunktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral administrering:

Vanlig dygnsdos av Lugesteron är 200–300 mg givet som en eller två doser, d.v.s. 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet eller 1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen. Den orala dosen får inte tas i samband med måltid.

Peri- och postmenopausal hormonersättningsbehandling som tillägg till östrogen endast till kvinnor som har livmodern kvar eller som konstaterats ha endometrios:

Antingen 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet eller 1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet under 12–14 dagar varje kalendermånad, om behandlingen kombineras med fortlöpande substitutionsbehandling med östrogen.

Antingen 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet eller 1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet under de 12–14 sista dagarna av varje östrogenbehandlingsperiod, om östrogen används periodvis.

Premenstruellt syndrom:

Antingen 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet eller 1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet i 10 dagar från 17:e till 26:e dagen i menstruationscykeln.

Funktionella blödningsrubbningsar:

Antingen 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet eller 1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet i 10–14 dagar från och med den 15:e till 17:e dagen i menstruationscykeln. Innan behandlingen inleds ska elakartade förändringar i livmoderslemlhinnan uteslutas genom sugprov, borstprov, sköljprov eller skrapning.

Nedsatt gulkroppsfunction:

1 kapsel om 100 mg på morgonen och 1 kapsel om 200 mg på kvällen vid sänggåendet från den tredje dagen efter ovulationen (fastställs t.ex. med basalttemperaturkurva, i regel menstruationscykelns 17:e dag) fram till graviditetsveckorna 9–11, men inte längre, eller tills blödningen börjar.

Vaginal administrering:

Den vaginala dosen är vanligen 300–600 mg om dagen, fördelat på 2 eller 3 doseringstillfällen. Administrering sker genom att en eller flera kapslar förs djupt in i slidan med handen.

Den vaginala dosen vid behandling av barnlöshet, t.ex. in vitro-fertilisering, är 300–600 mg/dygn, uppdelat i 3 doser från den tredje dagen efter ovulationen fram till graviditetsveckorna 9–11, men inte längre, eller tills blödningen börjar.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig leversjukdom, kolestatisk ikterus, outredd livmoderblödning, överkänslighet mot något innehållsämne i preparatet, venös eller arteriell tromboembolisk sjukdom, nöt- och sojaallergi.

4.4 Varningar och försiktighet

Över hälften av de tidiga missfallen har genetiska orsaker. Därtill kan infektioner och mekaniska problem ge upphov till missfall. Stödjande behandling med progesteron ska användas endast i de fall där orsaken till missfallet är nedsatt gulkroppsfunction.

Före behandlingsstarten och regelbundet under behandlingen bör en fullständig medicinsk undersökning göras.

Lugesteron ska användas endast under första trimestern av graviditeten och också då vaginalt. Lugesteron är inte avsett för behandling av hotande förtidsbörd. Användning av mikroniserat progesteron under graviditetens andra och tredje trimester kan resultera i utveckling av kolestatisk ikterus eller hepatocellulär leversjukdom.

Trötthet eller yrsel 1–3 timmar efter administrering kan ibland förekomma i samband med användning av läkemedlet. Om symtom uppkommer i menlig utsträckning bör behandlingen inledas med intag av 2 kapslar på kvällen, varefter en övergång till administrering morgon och kväll kan ske efter 5–7 dagar; alternativt bör administreringen ske vaginalt. Användning av naturligt progesteron hos patienter med yrsel ska undvikas.

Små genombrottsblödningar kan förekomma. I dessa fall kan det finnas skäl att justera doseringen av läkemedlet alternativt ta läkemedlet i ett senare skede av menstruationscykeln (t.ex. så att behandlingen inleds på den 19:e istället för den 17:e dagen i cykeln). Vid behov ska ett prov av livmoderslemlhinnan tas.

Även om progesteron inte är känt för att öka koagulationsbenägenheten har risken för tromboflebit och/eller tromboembolisk sjukdom (t.ex. stroke) samt risken för bröstcancer dock rapporterats öka i vissa studier, när hormonersättningsbehandling med en kombination av östrogen och progesteron genomförts. Vid behandling med progesteron ska risken för trombotiska störningar beaktas, däribland

tromboflebit, retinal trombos, cerebral emboli/stroke och lungemboli. Om sådana störningar förekommer eller misstänks måste hormonersättningsbehandlingen avbrytas omedelbart. Patienter med riskfaktorer för trombotiska störningar ska följas noggrant.

Eftersom gestagener kan orsaka vätskeretention måste tillståndet hos kvinnor som har någon sjukdom som kan påverkas av detta (t.ex. epilepsi, migrän eller nedsatt hjärt- eller njurfunktion) övervakas noga. Även följande tillstånd kan kräva avbrytande av läkemedelsbehandlingen och fortsatta diagnostiska åtgärder: mellanblödningar, andra oregelbundna blödningar och depression.

Gestagenbehandling kan dölja uppkomsten av postmenopausala symtom. Patologen ska underrättas om gestagenbehandlingen vid inlämning av vissa prover, eftersom gestagener påverkar till exempel livmoderslemlinnans struktur och patologi. Gestagener kan förvärra symtom på porfyri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När steroider har använts för antikonception har interaktioner uppkommit vid samtidig användning av följande läkemedel:

Griseofulvin inducerar metabolismen av steroider, och följden kan vara mellanblödningar.

Vissa antibiotika, såsom ampicillin, amoxicillin och tetracykliner, kan minska koncentrationerna av den aktiva steroiden i plasma, eftersom dessa antibiotika kan påverka hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen samt reabsorptionen av den icke-konjugerade steroiden, varvid koncentrationerna av den aktiva steroiden i plasma minskar.

Rifampicin och rifabutin kan inducera metabolismen av steroider.

Antiepileptika (inte valproinsyra): fenytoin, fenobarbital, karbamazepin och primidon inducerar den oxidativa nedbrytningen samt konjugeringen av steroider.

Ciklosporin kan hämma metabolismen av levonorgestrel (progestin).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera metabolismen av steroider och minska plasmakoncentrationen av progesteron samt försvaga den kliniska effekten.

Steroider kan förhindra oxidation av vissa bensodiazepinderivat, såsom diazepam, klordiazepoxid och alprazolam, och inducera glukuronisering av oxazepam och lorazepam. Dessa interaktioner har sannolikt ingen klinisk relevans, eftersom den terapeutiska bredden hos bensodiazepiner är stor.

4.6 Graviditet och amning

Naturligt progesteron har använts länge för oral, vaginal och intramuskulär behandling av nedsatt gulkroppsfunktion ända fram till graviditetsveckorna 9–11. I samband med in vitro-fertilisering används progesteron (antingen) vaginalt (eller oralt). (I senare skeden av graviditeten är läkemedlets indikationer inte obestridliga.) Användning av läkemedlet under graviditetens andra och tredje trimester kan resultera i utveckling av kolestatisk ikterus eller hepatocellulär leversjukdom. Progestiner och progesteron anses vara säkra att använda under amning för ovan nämnda behandlingsindikationer, eftersom de inte har konstaterats hämma mjölkproduktionen eller ha någon skadlig inverkan på barnets utveckling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid oral användning kan Lugesteron orsaka trötthet eller yrsel 1–3 timmar efter intag av läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Progesteron kan orsaka följande biverkningar:

Vanliga: buksmärta, vätskeretention, spänningar/ömhet i bröstet, minskad libido, huvudvärk

Centrala och perifera nervsystemet: yrsel och trötthet (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen: buksvullnad, dyspepsi

Hjärtat och cirkulationssystemet: i mycket sällsynta fall anafylaktisk chock. Risken för tromboembolism är förhöjd (se avsnitt 4.4)

Urin- och reproduktionsorgan: vaginal irritation/blödning, små genombrottsblödningar (se avsnitt 4.4)

Följande hudbesvär har i sällsynta fall observerats i samband med progesteronbehandling: melasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura och urtikaria.

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

Trötthet, yrsel och stänkblödningar kan förekomma i samband med överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener, pregnenderivat

ATC-kod: G03DA04

Progesteron har samma farmakodynamiska egenskaper som endogent gulkroppshormon, d.v.s. det har särskilt antiöstrogen, gestagen, termogen och antialdosteron effekt, men ingen androgen effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oral användning:

Absorption:

Mikroniserat progesteron absorberas i magtarmkanalen. Koncentrationerna av progesteron i plasma ökar under den första timmen av behandling, och maximal koncentration uppnås 1–3 timmar efter administrering av läkemedlet.

Farmakokinetiska studier med friska frivilliga visar att progesteronkoncentrationerna i plasma efter intag av två kapslar vid samma tidpunkt är 0,13–4,25 ng/ml efter en timme, i genomsnitt 11,75 ng/ml efter två timmar, 8,37 ng/ml efter fyra timmar, 2,00 ng/ml efter sex timmar och i genomsnitt 1,64 ng/ml efter åtta timmar.

När hormonets retentionstid i vävnaderna beaktas bör den orala dosen delas i två doser som administreras med cirka 12 timmar intervall, så att vävnadskoncentrationerna bibehålls på en tillräcklig nivå under hela perioden på 24 timmar.

Betydande individuell variation förekommer när det gäller farmakokinetiken. De farmakokinetiska egenskaperna hos en och samma person bibehålls dock i flera månader, vilket möjliggör lämplig individuell dosering.

Metabolism:

Huvudmetaboliterna av progesteron i plasma är 20- α -hydroxi- Δ -4- α -pregnanolon och 5- α -dihydroprogesteron. 95 % av oralt administrerat progesteron utsöndras i urin som glykurokonjugerade metaboliter, huvudsakligen 3- α , 5- β -pregnandiol (pregnandiol). Dessa metaboliter som förekommer i plasma och urin motsvarar de som ses vid fysiologisk sekretion från corpus luteum.

Vaginal användning:

Absorption:

Vaginalt administrerat progesteron absorberas snabbt, eftersom höga plasmakoncentrationer av progesteron konstateras en timme efter administrering av läkemedlet.

Maximal plasmakoncentration av progesteron uppnås inom 2–6 timmar efter administrering av läkemedlet, och koncentrationen bibehålls i genomsnitt på nivån 9,7 ng/ml i över 24 timmar när den vaginala dosen är 100 mg morgon och kväll. Denna genomsnittliga rekommenderade dos medför en jämn, fysiologisk progesteronkoncentration i plasma, motsvarande de koncentrationer som uppmätts i lutealfasen i den normala ovulatoriska cykeln. Eftersom de interindividuella skillnaderna i progesteronkoncentration är ringa är effekterna av läkemedlet mycket lika hos olika individer när standarddos används.

Om den dagliga dosen överskrider 200 mg är progesteronkoncentrationerna likadana som under den första trimestern av en graviditet.

Metabolism:

Plasmakoncentrationerna av 5- β -pregnanolon ökar inte.

Progesteron utsöndras i urin huvudsakligen som 3- α , 5- β -pregnandiol (pregnandiol), vilket tar sig uttryck i en kontinuerlig ökning av koncentrationen av denna metabolit i urin (maximal koncentration på 142 ng/ml efter sex timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter från gängse säkerhetsfarmakologiska och toxikologiska studier visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Solrosolja, raffinerad, sojalecitin, gelatin, glycerol, titandioxid, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

I rumstemperatur (+15–25 °C)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 och 45 kapslar, blister (PVC/Al), kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare Ireland Limited, 16 Pembroke Street Upper, Dublin 2, D02HE63, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17350

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.3.2003/19.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2021