

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Progesterone Besins, 100 mg, kapsułki miękkie

Progesterone Besins, 200 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka miękka zawiera:

Progesterone Besins 100 mg: 100 mg progesteronu (mikronizowanego).

Progesterone Besins 200 mg: 200 mg progesteronu (mikronizowanego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Progesterone Besins 100 mg: okrągłe, lekko żółte miękkie kapsułki, zawierające oleistą zawiesinę o białawym zabarwieniu.

Progesterone Besins 200 mg: owalne, lekko żółte miękkie kapsułki, zawierające oleistą zawiesinę o białawym zabarwieniu.

Wielkość kapsułki:

- 100 mg: okrągła 5
- 200 mg: owalna 10

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Progesterone Besins jest wskazany do stosowania u dorosłych.

- zaburzenia cyklu miesięczkowego spowodowane niedoborem progesteronu, w szczególności nieregularne miesiączki,
- leczenie uzupełniające w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) estrogenem u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie w zależności od wskazania:

- *Zaburzenia fazy lutealnej (nieregularne miesiączki)*: Leczenie należy stosować przez 10 dni w cyklu, zazwyczaj od 17. do 26. dnia włącznie. Średnia dawka wynosi od 200 do 300 mg progesteronu na dobę, przyjmowana w 1 lub 2 dawkach podzielonych, tj. 200 mg wieczorem przed snem i 100 mg rano, w razie konieczności.
- *Leczenie menopauzy*: U kobiet w okresie menopauzy z zachowaną macicą nie zaleca się stosowania estrogenu w monoterapii nieskojarzonej z innym postępowaniem. Leczenie należy uzupełnić o progesteron stosowany w pojedynczej dawce 200 mg przed snem przez co najmniej 12 do 14 dni w miesiącu, tj. w ciągu ostatnich 2 tygodni każdej sekwencji leczenia, po których powinna nastąpić 1-tygodniowa przerwa w przyjmowaniu hormonalnej terapii zastępczej, w którym to okresie może wystąpić krwawienie z odstawienia.

Dzieci i młodzież

Progesterone Besins nie ma odpowiedniego zastosowania w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Tego produktu leczniczego nie należy przyjmować z jedzeniem, najlepiej przyjmować wieczorem przed snem. Drugą dawkę należy przyjąć w godzinach porannych.

4.3 Przeciwwskazania

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować w następujących sytuacjach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Guzy wątroby.
- Podejrzenie lub rozpoznanie nowotworu piersi lub narządów płciowych.
- Choroby zakrzepowo-zatorowe czynne lub w wywiadzie.
- Krwotok mózgowy.
- Porfiria.
- W przypadku przeciwwskazań dla estrogenów, gdy Progesterone Besins jest stosowany w HTZ w skojarzeniu z estrogenem (patrz charakterystyka konkretnego produktu leczniczego zawierającego estrogen).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Progesterone Besins stosowany zgodnie z zaleceniami **NIE JEST ŚRODKIEM ANTYKONCEPCYJNYM**.

Jeżeli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w danym miesiącu, zwłaszcza przed 15. dniem cyklu, czas trwania cyklu może ulec skróceniu lub może wystąpić krwawienie.

- Należy dokładnie monitorować pacjentki z zakrzepicą żylną w wywiadzie.

- W razie wystąpienia krwawienia z macicy, nie należy przepisywać tego produktu leczniczego zanim nie zostanie ustalona przyczyna krwawienia, zwłaszcza przed przeprowadzeniem oceny endometrium.
- Ze względu na ryzyko metaboliczne i ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, których nie można całkowicie wykluczyć, podawanie produktu leczniczego należy przerwać w następujących przypadkach:
 - zaburzenia oczne, takie jak pogorszenie widzenia, podwójne widzenie i zmiany naczyń siatkówki,
 - epizody zakrzepowo-zatorowe lub zakrzepowe, niezależnie od miejsca ich występowania,
 - ciężkie bóle głowy.
- Jeżeli w trakcie leczenia u pacjentki wystąpi brak miesiączki, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Badania lekarskie i monitorowanie:

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem HTZ należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne pacjentki (w tym ocenę miednicy mniejszej i piersi) należy przeprowadzić pod kątem wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W czasie leczenia zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań kontrolnych, których częstość i rodzaj należy dostosować indywidualnie do każdej pacjentki. Pacjentki należy poinformować, jakie zmiany w piersiach wymagają zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce. Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową, np. mammografię, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami prowadzenia badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb klinicznych pacjentki.

Rozrost endometrium

U kobiet z nieuszkodzonym endometrium, na wczesnym etapie leczenia może występować regularne krwawienie z odstawienia, przypominające krwawienia miesiączkowe, które zmniejsza się lub ustępuje wraz z postępowaniem atrofii endometrium w trakcie długotrwałego leczenia. W przypadku braku takiego krwawienia z odstawienia należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia rozrostu endometrium.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia międzymiesiączkowe i plamienia. Jeżeli krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia pojawiają się po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po odstawieniu leczenia, należy zbadać ich przyczynę, co może wiązać się z koniecznością wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia złośliwych zmian nowotworowych.

Ryzyka związane z jednoczesnym stosowaniem estrogenów i progestagenów w hormonalnej terapii pomenopauzalnej są szczegółowo opisane w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych zawierających estrogen.

Produkt leczniczy Progesterone Besins zawiera lecytynę sojową.

Produkt leczniczy Progesterone Besins zawiera lecytynę sojową i może powodować reakcje nadwrażliwości (pokrzywkę i wstrząs anafilaktyczny). Jeżeli pacjentka ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie powinna stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że indukują enzym wątrobowy CYP450-3A4, takie jak barbiturany, produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina), ryfampicyna, fenyllobutazon, spironolakton, gryzeofulwina, niektóre antybiotyki (ampicylina, tetracykliny), a także produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), mogą zwiększać eliminację progesteronu.

Ketokonazol i inne inhibitory enzymu CYP450-3A4 mogą zwiększać biodostępność progesteronu.

Progesteron może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby i (lub) działanie układu endokrynnego.

Progestageny mogą zmniejszać tolerancję glukozy, a tym samym zwiększać insulinooporność lub oporność na inne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe stosowane u pacjentów z cukrzycą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Obszerne dane z badań z udziałem kobiet w ciąży nie wskazują, że progesteron wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norodka.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania progesteronu/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących przenikania progesteronu do mleka kobiecego. Produktu Progesterone Besins nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Ponieważ ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jako leczenie niedomogi lutealnej u kobiet z obniżoną płodnością lub niepłodnych, nie wykazuje on szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentki prowadzące pojazdy i obsługujące maszyny powinny być ostrzeżone o możliwości wystąpienia senności i (lub) zawrotów głowy w związku z doustnym stosowaniem tego produktu leczniczego. Problemów tych można uniknąć, przyjmując kapsułki przed snem.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu doustnym obserwowano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów (medDRA)	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do ≤1/100	Rzadko ≥1/10 000 do ≤1/1000	Bardzo rzadko ≥1/10 000
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączki Brak miesiączki	Mastodynia		

	Krwotok maciczny			
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Senność Przemijające zawroty głowy		Depresja
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Biegunka Zaparcia	Nudności	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Żółtaczkacholestatyczna		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafiktoidalne	Pokrzywka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Trądzik		Ostuda

Senność i (lub) przemijające zawroty głowy obserwuje się zwłaszcza w przypadku towarzyszącego niedoboru estrogenów. Działania te ustępują bez uszczerbku dla korzyści z leczenia niezwłocznie po zmniejszeniu dawki lub wzroście poziomu estrogenów.

Jeżeli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w danym miesiącu, zwłaszcza przed 15. dniem cyklu, czas trwania cyklu może ulec skróceniu lub może wystąpić równoczesne krwawienie.

Obserwowano zmiany w miesiączkowaniu, brak miesiączki lub równoczesne krwawienie, które były w ogólności związane ze stosowaniem progesteronu.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku z terapią estrogenowo progestagenową stosowaną jako hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie:

- łagodny lub złośliwy nowotwór estrogenozależny, np. rak endometrium,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy oraz zatorowość płucna, występują częściej u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u kobiet, które jej nie stosują,
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu,
- zaburzenia pęcherzyka żółciowego,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty i plamica naczyniowa,
- prawdopodobna demencja.

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem estrogenów i gestagenów w hormonalnej terapii pomenopauzalnej są opisane w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych zawierających estrogen.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, faks + 48 22 49 21 309, strona internetowa <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane opisane w punkcie 4.8 są zwykle objawami przedawkowania, które ustępują bez konieczności leczenia po zmniejszeniu dawki.

U niektórych osób standardowa dawka może być zbyt duża z powodu utrzymywania się lub nawrotu niestabilnego wydzielania endogennego progesteronu, szczególnej wrażliwości na substancję czynną lub zbyt niskiego towarzyszącego stężenia estradiolu we krwi. W takich przypadkach:

- Należy zmniejszyć dawkę lub zastosować progesteron WIECZOREM PRZED SNEM, przez 10 dni cyklu, jeżeli wystąpi senność lub przemijające zawroty głowy.
- Leczenie należy rozpocząć w późniejszej fazie cyklu (np. w 19. dniu zamiast w 17. dniu), jeżeli cykl ulegnie skróceniu lub wystąpi plamienie.
- Należy sprawdzić, czy stężenia estradiolu są wystarczające w okresie okołomenopauzalnym i w trakcie hormonalnej terapii zastępczej w trakcie menopauzy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny, kod ATC: G03DA04

Produkt leczniczy Progesterone Besins zawiera progesteron mikronizowany, który znacznie zwiększa stężenie progesteronu w osoczu po podaniu doustnym. W związku z tym koryguje on niedobory progesteronu.

Substancja czynna, progesteron, jest identyczna pod względem chemicznym z progesteronem wytwarzanym przez ciało żółte podczas cyklu miesięcznego u kobiet. Wywiera on różnorakie działanie biologiczne, głównie w tkankach docelowych uwrażliwionych uprzednio estrogenami. Progesteron powoduje przejście endometrium z fazy proliferacyjnej do fazy wydzielniczej.

U kobiet po menopauzie estrogeny pobudzają wzrost endometrium, a estrogeny stosowane w monoterapii zwiększają ryzyko rozrostu i raka endometrium. Dodatek progesteronu znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia indukowanego estrogenem rozrostu endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mikronizowany progesteron jest wchłaniany w układzie pokarmowym.

Wzrost stężenia progesteronu we krwi rozpoczyna się od pierwszej godziny po podaniu, a maksymalne stężenie progesteronu w osoczu obserwowano w ciągu 1 do 3 godzin po podaniu. Mając na uwadze czas utrzymywania się hormonu w tkankach, w celu uzyskania wymaganego stężenia hormonu podczas całej doby, produkt należy podawać w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin.

Dystrybucja

Okolo 96% do 99% progesteronu wiąże się z białkami surowicy, głównie z albuminami surowicy (50%-54%) i transkortyną (43%-48%).

Metabolizm

Metabolity w osoczu i w moczu są identyczne z metabolitami występującymi w przypadku naturalnego wytwarzania przez ciało żółte w jajnikach: głównymi metabolitami w osoczu są 20 α -hydroksy-delta-4-pregnenolon i 5 α -dihydroprogesteron. Wydalanie z moczem w 95% zachodzi z udziałem skoniugowanych pochodnych glukuronidowych, głównie 3 α ,5 β -pregnandiolu (pregnandiol).

Eliminacja

Wydalanie z moczem w 95% zachodzi z udziałem skoniugowanych pochodnych glukuronidowych, głównie 3 α ,5 β -pregnandiolu (pregnandiol).

Liniiowość lub nieliniiowość

Farmakokinetyka mikronizowanego progesteronu, zarówno wchłanianie, jak i eliminacja, była niezależna od podanej dawki i potwierdzono proporcjonalność dawki. Mimo występowania pewnej zmienności, która nie jest istotna klinicznie, u tej samej osoby występują takie same właściwości farmakokinetyczne przez wiele miesięcy. Umożliwia to odpowiednie indywidualne dostosowanie dawkowania.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Znacząca ilość opublikowanych informacji dotyczących wyraźnej zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej potwierdza skuteczność naturalnego progesteronu mikronizowanego, w szczególności:

- w zaburzeniach miesiączkowania oraz w przypadku stosowania skojarzeniu z estrogenem u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą (w leczeniu hormonalnym).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

olej słonecznikowy oczyszczony
lecytyna sojowa

Otoczka kapsułki:

żelatyna
glicerol
tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 30 lub 90 kapsułek miękkich produktu leczniczego Progesterone Besins 100 mg do podawania doustnego, w blisterach z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 15, 30, 45 lub 90 kapsułek miękkich produktu leczniczego Progesterone Besins 200 mg do podawania doustnego, w blisterach z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Besins Healthcare S.A.
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 100 mg: 23342

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 200 mg: 23343

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 100 mg: 28.07.2016

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 200 mg: 28.07.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 100 mg: 21.03.2022

Progesterone Besins, kapsułki miękkie, 200 mg: 21.03.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.03.2022