

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Progesteron Besins 300 mg měkké vaginální tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 300 mg progesteronu (v mikronizované formě).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 3 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká vaginální tobolka.

Oválné nažloutlé měkké želatinové tobolky (přibližně 2,5 cm x 0,8 cm) obsahující téměř bílou olejovou suspenzi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Progesteron Besins je indikován u dospělých žen k suplementaci luteální fáze během cyklů asistované reprodukce (ART).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze vaginální podání.

Doporučená dávka je 600 mg/den podávaných ve dvou rozdělených dávkách, jedna ráno a druhá před spaním. Léčba se zahajuje nejpozději třetí den od získání zralého vajíčka a pokračuje nejméně do 7. týdne těhotenství, nejpozději do 12. týdne těhotenství nebo do začátku menstruace.

Pediatrická populace

Použití přípravku Progesteron Besins v pediatrické populaci není relevantní.

Starší pacientky

Použití přípravku Progesteron Besins u starších pacientek není relevantní.

Způsob podání

Vaginální podání.

Tobolku přípravku Progesteron Besins je nutno zavést hluboko do pochvy ráno a večer.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Žloutenka
- Těžká porucha funkce jater
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Karcinom prsu nebo pohlavního ústrojí
- Tromboflebitida
- Tromboembolické poruchy
- Mozkové krvácení
- Porfýrie
- Zamlklý potrat
- Alergie na arašidy či sóju (viz bod 4.4)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití *Upozornění:*

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby musí být prováděno kompletní lékařské vyšetření.

Progesteron Besins se má používat pouze během prvních tří měsíců těhotenství a musí se podávat pouze vaginálně.

Progesteron Besins není vhodný jako antikoncepce.

Progesteron Besins není určen k léčbě hrozícího předčasného porodu.

Použití mikronizovaného progesteronu během druhého a třetího trimestru těhotenství může vést k rozvoji těhotenské cholestázy nebo hepatocelulárního jaterního onemocnění.

Během léčby progesteronem může dojít k narušení glukózové tolerance a má být prováděno častější monitorování. Progesteron je spojován se zvýšením výskytu diabetu 2. typu a u pacientek léčených s diabetem může být nutná úprava medikace.

Léčba má být ukončena při diagnóze zamlklého potratu.

Opatření:

Vaginální krvácení je vždy nutné vyšetřit.

Přípravek Progesteron Besins obsahuje sójový lecithin, který může způsobit hypersenzitivní reakce (kopřivka a anafylaktický šok u hypersenzitivních pacientek). Vzhledem k možné souvislosti mezi alergií na sóju a alergií na arašidy, pacientky s alergií na arašidy nesmí přípravek Progesteron Besins používat (viz bod 4.3).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Progestageny mohou ovlivnit kompenzaci při léčbě diabetu a jsou spojovány se zvýšením výskytu diabetu 2. typu. Může být nutné upravit medikaci diabetu u pacientek léčených současně progestageny (viz bod 4.4).

Účinky, které může mít progesteron na jiné léky:

Progesteron může:

- Zvýšit nebo oslabit koagulační účinek kumarinů a zabránit koagulačnímu účinku fenindionu.
- Zabránit metabolismu cyklosporinu, což zvyšuje koncentraci cyklosporinu v plazmě a riziko toxicity.
- Zvýšit koncentrace tizanidinu v plazmě

- Interferovat s účinkem bromokriptinu
- Zvýšit arytmogenitu bupivakainu
- Změnit výsledky jaterních a/nebo endokrinních funkčních testů.
- Zabránit oxidaci některých benzodiazepinových derivátů, jako je diazepam, chlórdiazepoxid a alprazolam, a indukovat glukuronidaci oxazepamu a lorazepamu. Tyto synergické účinky pravděpodobně nejsou klinicky významné, protože terapeutické spektrum benzodiazepinů je široké.

Interakce jiných léků s progesteronem

Následující léky mohou zvyšovat metabolismus progesteronu:

- Perampanel nebo topiramát
- Některá antibiotika, např. ampicilin, amoxicilin a tetracykliny, mohou snižovat koncentraci steroidů v plazmě, protože tato antibiotika mohou mít vliv na hydrolýzu konjugátů steroidů ve střevě a na reabsorpci nekonjugovaných steroidů, v takovém případě se koncentrace aktivního steroidu ve střevě sníží.
- Rifampicin a rifabutin
- Antiepileptika (nikoli kyselina valproová): fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, oxkarbazepin a primidon/rufinamid (vyvoláním oxidačního rozkladu).
- Rostlinné léčivé přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou
- Antiretrovirotika (blokátory proteáz): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- Bosentan
- Aprepitant.

Následující léky mohou zabránit metabolismu progesteronu, což vede ke zvýšení biologické dostupnosti progesteronu:

- Antimykotika (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)
- Imunosupresiva (takrolimus)
- Statiny (atorvastatin, rosuvastatin)
- Inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (selegilin).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Přirozený progesteron lze podávat perorálně, vaginálně nebo intramuskulárně k léčbě nedostatečné luteální fáze nejméně do 7. týdne těhotenství a nejpozději do 12. týdne těhotenství.

Těhotenství

Nebyla zjištěna spojitost mezi používáním přirozeného progesteronu u žen v rané fázi těhotenství a výskytem fetálních malformací.

Kojení

Přípravek Progesteron Besins není indikován v období kojení. Do mateřského mléka přechází detekovatelné množství progesteronu.

Fertilita

Protože je tento přípravek určen na podporu luteální insuficience u žen se sníženou fertilitou nebo u infertilních žen, přípravek nemá škodlivé účinky na fertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Progesteron Besins nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V klinických studiích byla pozorována a v publikacích popsána lokální intolerance (pálení, svědění nebo olejovitý výtok), ale její výskyt je velmi vzácný.

Při používání podle doporučení se může během 1-3 hodin po použití přípravku objevit přechodná únava nebo závratě.

Možné nežádoucí účinky hlášené z postmarketingu

Níže uvedené informace jsou založeny na rozsáhlých postmarketingových zkušenostech s vaginálně podávaným progesteronem.

Nežádoucí účinky jsou uváděny dle následujících kategorií frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (TOS)	Frekvence Velmi vzácné (< 1/10 000)	Frekvence Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vaginální krvácení Vaginální výtok

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Mezi symptomy předávkování může patřit somnolence, závrať, euforie či dysmenorea. Léčba je observační a v případě potřeby mají být nasazena symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému, progestogeny

ATC kód: G03DA04

Mechanismus účinku

Progesteron je přirozený progestogen, hlavní a nejdůležitější hormon corpus luteum a placenty. Působí na endometrium přeměnou proliferací fáze na sekreční fázi. Přípravek Progesteron Besins má všechny vlastnosti endogenního progesteronu s indukci plně sekrečního endometria a zejména má gestagenní, antiestrogenní, slabě antiandrogenní a antialdosteronové účinky.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil různých dávek (např. 300 mg vs. 600 mg) progesteronu podávaného do pochvy je nelineární. Systémové koncentrace progesteronu jsou při různém dávkování stejné, a to z důvodu lokálních farmakokinetických procesů, jako je přímá pasivní difúze nebo transport lokálním krevním oběhem nebo lymfatickým oběhem, díky nimž bude progesteron transportován z pochvy do dělohy.

Absorpce

Mikronizovaný progesteron podávaný do pochvy se rychle vstřebává a dosahuje stabilních koncentrací v plazmě (4-12 ng/ml v závislosti na denní dávce) a průměrné C_{max} kolem 8. hodiny s menšími individuálními výkyvy ve srovnání s perorálně užívaným přípravkem.

V klinických studiích s dávkou 300 mg progesteronu podávanou do pochvy denně po dobu sedmi dnů byly koncentrace progesteronu v plazmě stabilní po celou dobu podávání, takže průměrná koncentrace byla trvale vyšší než 6 ng/ml a průměrná koncentrace byla 8,03 ng/ml.

Při denní dávce 600 mg progesteronu podávané do pochvy byly koncentrace progesteronu v plazmě stabilní po celou dobu podávání, takže nejvyšší průměrná koncentrace byla 11,63 ng/ml. Stejně tak C_{max} byla vyšší při dávce 600 mg/den v porovnání s dávkou 300 mg/den.

Distribuce

Mikronizovaný progesteron podaný do pochvy prochází prvním metabolickým cyklem v děloze, kdy se progesteron distribuuje primárně nebo selektivně do dělohy, což způsobuje vyšší hladiny hormonů v děloze a okolních tkáních.

Progesteron je transportován lymfatickými a krevními cévami a asi z 96 % - 99 % se váže na sérové proteiny, zejména na sérový albumin (50 % - 54 %) a transkortin (43 % - 48 %).

Eliminace

Podáním progesteronu do pochvy se lze vyhnout metabolismu prvního průchodu v játrech, což umožňuje, aby koncentrace v plazmě zůstaly vyšší po delší dobu.

95 % progesteronu je eliminováno močí ve formě glykuronových konjugátů, zejména jako 3 α , 5 β -pregnanediol (pregnandiol).

Biotransformace

Perorální progesteron se vylučuje žlučníkem a ledvinami s poločasem 5-95 minut. V moči je zjištělý po 24 hodinách a malé množství (8-17 %) se vylučuje stolicí.

Po vaginálním podání jsou detekovatelné hladiny pregnanolonu a 5 α -dihydroprogesteronu velmi nízké vzhledem k nepřítomnosti metabolismu prvního průchodu játry.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek Obsah

tobolky:

- Čištěný slunečnicový olej • Sójový lecithin Tobolka:
- Želatina
- Glycerol (E422)
- Oxid titaničitý (E171)
- Čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti 3 roky.

Po prvním otevření: 15 dnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání po prvním otevření přípravku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Progesteron Besins 300 mg měkké vaginální tobolky je dodáván v bílých HDPE lahvičkách obsahujících 15 tobolek, s bílým polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a stříbrně zbarvenou odtržitelnou ochrannou folií.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, IFSC
Dublin 1, D01 A9N3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/484/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 6. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2024