

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Progesterone Besins, 100 mg, kapsułki miękkie

Progesterone Besins, 200 mg, kapsułki miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Progesterone Besins 100 mg: *progesteron (mikronizowany) 100 mg*

Progesterone Besins 200 mg: *progesteron (mikronizowany) 200 mg*

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Progesterone Besins 100 mg: okrągła, lekko żółtawa kapsułka.

Progesterone Besins 200 mg: owalna, lekko żółtawa kapsułka.

Wielkość kapsułek:

- 100 mg: 5 mm, okrągłe
- 200 mg: 10 mm, owalne

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Progesterone Besins jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

#### W zakresie ginekologii:

- zaburzenia cyklu miesięczkowego w związku z niedoborem progesteronu, w szczególności:
  - nieregularne miesiączki;
  - jako uzupełnienie terapii hormonalnej zawierającej estrogen u kobiet w okresie menopauzy, które nie były poddawane zabiegowi histerektomii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie zgodnie ze wskazaniem:

- *Zaburzenie fazy lutealnej* (nieregularne miesiączki): produkt leczniczy należy przyjmować przez 10 dni w cyklu, zazwyczaj od 17. do 26. dnia cyklu włącznie. Średnia dawka wynosi od 200 do 300 mg progesteronu na dobę i przyjmowana w 1 lub 2 mniejszych dawkach, tzn. 200 mg na wieczór przed snem oraz 100 mg rano dnia następnego, jeśli konieczne.
- *Leczenie menopauzy*: monoterapia estrogenem nie jest zalecana u kobiet w okresie menopauzy z zachowaną macicą. Należy ją uzupełnić pojedynczą dawkę 200 mg progesteronu przyjmowaną przed snem przez przynajmniej od 12 do 14 dni w miesiącu, tzn. przez 2 ostatnie tygodnie każdej sekwencji leczenia, po których powinna nastąpić 1-tygodniowa przerwa w przyjmowaniu hormonalnej terapii zastępczej, podczas której może wystąpić krwawienie z odstawienia.

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Progesterone Besins jest niewskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:*

Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Tego produktu leczniczego nie należy przyjmować z jedzeniem. Zaleca się przyjmowanie tego produktu leczniczego wieczorem przed snem. Kolejną dawkę należy przyjąć rano.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego **nie wolno stosować** w następujących sytuacjach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Guzy wątroby,
- Podejrzenie lub zdiagnozowanie nowotworu organów płciowych lub piersi,
- Choroby zakrzepowo-zatorowe, aktywne lub w wywiadzie,
- Krwotok mózgowy,
- Porfiria.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ten produkt leczniczy stosowany zgodnie z zaleceniami **NIE MA DZIAŁANIA ANTYKONCEPCYJNEGO**.

Jeśli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w miesiącu, w szczególności przed 15. dniem cyklu, cykl może ulec skróceniu lub może wystąpić krwawienie.

- Należy ściśle monitorować pacjentkę, jeśli w wywiadzie występują żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.
- Jeśli u pacjentki występuje krwawienie z macicy, nie należy przepisywać tego produktu leczniczego przed ustaleniem jego przyczyny, w szczególności przed przeprowadzeniem badań trzonu macicy.
- Z uwagi na ryzyko metaboliczne oraz ryzyko wystąpienia zakrzepicy, których nie można całkowicie wykluczyć, należy przerwać podawanie produktu leczniczego w przypadku:

- zaburzeń widzenia, w tym ograniczenia widzenia, diplopii oraz zmian naczyniowych siatkówki,
  - zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zakrzepowych bez względu na miejsce ich występowania,
  - ciężkich bólów głowy.
- Jeśli podczas leczenia pacjentki wystąpi brak miesiączki, należy upewnić się, czy nie jest ona w ciąży.

#### Wymagane badania lekarskie

Przed przystąpieniem lub wznowieniem stosowania hormonalnej terapii zastępczej należy zebrać pełny wywiad indywidualny i rodzinny pacjentki. Przy badaniu lekarskim (w tym badaniu podbrzusza oraz piersi) należy kierować się informacjami uzyskanymi z wywiadów medycznych oraz uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia.

W toku leczenia zaleca się prowadzenie regularnych dodatkowych badań, a ich częstotliwość i charakter należy dostosować do indywidualnej sytuacji pacjentki oraz ryzyka. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku zauważenia zmian w obrębie piersi.

Badania, w tym mammografię, należy prowadzić zgodnie z obecną standardową praktyką zapobiegania schorzeń u zdrowych kobiet uwzględniając indywidualne potrzeby kliniczne pacjentek.

#### Przerost endometrium

W przypadku kobiet z nieuszkodzonym endometrium na wczesnym etapie leczenia może wystąpić regularne krwawienie z odstawienia przypominające krwawienie miesięczne, które następnie ulega zmniejszeniu lub ustępuje wraz ze postępem atrofii endometrium w związku z długotrwałym leczeniem. W przypadku braku wystąpienia krwawienia z odstawienia, przerost endometrium powinien zostać wykluczony przez zastosowanie odpowiednich środków.

Podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia mogą występować krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Jeśli krwawienie to wystąpi w późniejszym czasie podczas leczenia lub będzie utrzymywało się po zakończeniu leczenia, należy ustalić przyczynę tego krwawienia i jeśli zajdzie potrzeba należy przeprowadzić biopsję endometrium, aby wykluczyć obecność złośliwych zmiany rozrostowych.

Ryzyko związane ze stosowaniem terapii skojarzonej zawierającej estrogeny i gestageny jako terapii hormonalnej opisane jest szczegółowo w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych produktów zawierających estrogen.

Progesterone Besins zawiera lecytynę sojową i może wywoływać reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny i pokrzywkę).

#### Dzieci i młodzież

Nie dotyczy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkty lecznicze znane z indukcji enzymów cytochromu P450-3A4, takie jak barbiturany, produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenylobutazon, spinolakton, gryzeofulwina, niektóre antybiotyki (ampicylina, tetracykliny) oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać eliminację progesteronu.

Ketokonazol i inne inhibitory enzymów cytochromu P450-3A4 mogą zwiększać biodostępność progesteronu.

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

Progesteron może powodować zmniejszenie tolerancji glukozy i w związku z tym może zwiększać odporność na insulinę lub odporność na inne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe stosowane u pacjentów z cukrzycą.

#### Dzieci i młodzież

Nie dotyczy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Obszerne dane z badań z udziałem kobiet w ciąży nie wskazują na wady rozwojowe lub działanie toksyczne na płód i noworodka w związku ze stosowaniem progesteronu.

#### Karmienie piersią

Brak jest wystarczających danych na temat wydzielania progesteronu i jego metabolitów z mlekiem kobiet. Nie przeprowadzono szczegółowych badań na temat wydzielania progesteronu z mlekiem kobiet. Kobiety nie powinny stosować produktu leczniczego Progesterone Besins w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Ponieważ ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w celu wsparcia niewydolności lutealnej u kobiet bezpłodnych i niepłodnych w związku z tym brak jest znanego szkodliwego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentki prowadzące pojazdy i obsługujące maszyny powinni mieć na uwadze ryzyko wystąpienia zawrotów głowy i senności w związku z doustnym stosowaniem tego produktu leczniczego. Problemów tych można uniknąć przyjmując kapsułki przed snem.

### **4.8 Działania niepożądane**

W przypadku stosowania doustnego obserwowano następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedRA</b>	<b>Często</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1 000 do ≤1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10 000 do ≤1/1 000	<b>Bardzo rzadko</b> ≤1/10 000
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zmiany w obfitości krwawień miesięczkowych, brak miesiączki, nieregularne miesiączki	Mastodynia		
<b>Zaburzenia układu</b>	Bóle głowy	Senność, przelotne zawroty		Depresja

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedRA</b>	<b>Często</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1 000 do ≤1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10 000 do ≤1/1 000	<b>Bardzo rzadko</b> ≤1/10 000
<b>nerwowego</b>		głowy		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Wymioty, biegunka, zaparcia	Nudności	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Żółtaczka cholestatyczna		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Pokrzywka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Świąd, trądzik		Ostuda

Senność i (lub) zawroty głowy obserwowane były w szczególności w przypadku jednoczesnego występowania hypoestrogenizmu. Ustępowały one natychmiast bez wywierania negatywnego wpływu na wynik leczenia po zmniejszeniu dawki lub nasilenia się estrogenizmu.

Jeśli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w miesiącu, w szczególności przed 15. dniem cyklu, cykl może ulec skróceniu lub może wystąpić równoczesne krwawienie.

Ogólnie w związku ze stosowaniem progesteronu obserwowano także zmiany w obfitości krwawień miesięcznych, brak miesiączki lub równoczesne krwawienie.

Dodatkowe działania niepożądane, które zgłaszano w związku z leczeniem estrogenem w połączeniu z gestagenem obejmowały:

- łagodny lub złośliwy guz powstały w związku z ekspozycją na estrogen, tzw. nowotwór trzonu macicy;
- choroba zakrzepowo-zatorowa, tzn. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych oraz miednicy jak także zatorowość płucna występowały częściej u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą niż u pacjentek nieprzyjmujących takiej terapii;
- zawał mięśnia sercowego, udar mózgu;
- zaburzenia pęcherzyka żółciowego;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty oraz plamica naczyniowa;
- potencjalna demencja.

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych w związku z jednoczesnym stosowaniem estrogenów i gestagenów jako terapii hormonalnej w okresie pomenopauzalnym opisane są w charakterystyce produktu leczniczego poszczególnych 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 181 C, 02-222 Warszawa**

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Działania niepożądane opisane w punkcie 4.8 są zazwyczaj objawami przedawkowania. Ustępują one bez konieczności leczenia po zredukowaniu dawki.

Standardowa dawka może być zbyt wysoka dla niektórych pacjentów z uwagi na utrzymywanie się lub nawrót własnego niestabilnego wydzielania progesteronu, szczególną nadwrażliwość na substancję czynną lub jednocześnie występujące wyjątkowo niskie stężenie estradiolu we krwi. Postępowanie w takich sytuacjach:

- Jeśli wystąpi senność lub zawroty głowy, należy zmniejszyć dawkę lub podawać progesteron WIECZOREM PRZED SNEM przez 10 dni cyklu.
- Jeśli cykl jest krótszy lub wystąpi plamienie, należy rozpocząć leczenie w późniejszym okresie w cyklu (np. w dniu 19. zamiast 17.).
- Należy sprawdzić, czy stężenia estradiolu są wystarczające w okresie okołomenopauzalnym oraz czy pacjentka przyjmuje zastępczą terapię hormonalną w czasie menopauzy.

#### Dzieci i młodzież

Nie dotyczy

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony układu moczowo-płciowego, kod ATC: G03DA04

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

Substancja czynna, progesteron, jest identyczny pod względem chemicznym do progesteronu produkowanego przez ciało żółte podczas żeńskiego cyklu owulacyjnego. Wywiera on biologiczny wpływ, głównie na tkanki docelowe uprzednio uwrażliwione na estrogeny. Progesteron transformuje proliferacyjne endometrium do stanu wydzielniczego.

Z uwagi na to, że estrogen wpływa na rozrost endometrium, stosowanie estrogenów w monoterapii zwiększa ryzyko wystąpienia rozrostu endometrium oraz nowotworu. Dodanie progesteronu znacznie redukuje ryzyko wystąpienia rozrostu endometrium powstałe w związku ze stosowaniem estrogeny u kobiet, które nie były poddawane zabiegowi histerektomii.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wchłanianie

Mikronizowany progesteron jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym.

Stężenia progesteronu we krwi wzrastają już od pierwszej godziny po przyjęciu dawki produktu leczniczego, przy czym najwyższe stężenia osiągnęte są w ciągu 1-3 godzin po przyjęciu dawki. Z uwagi na czas potrzebny do zahamowania działania tkanki hormonalnej, wydaje się być

konieczne przyjmowanie dwóch indywidualnych dawek z 12-godzinnym odstępem w celu zachowania odpowiedniego stężenia hormonu przez okres 24 godzin.\_

### Dystrybucja

Progesteron wiąże się z białkami osocza w stopniu około 96-99%, przede wszystkim z albuminami surowicy (50-54%) oraz transkortyną (43-48%).

### Metabolizm

Metabolity w osoczu i wydalane w moczu są identyczne do tych, które można znaleźć w następstwie wydzielania fizjologicznego z ciała żółtego jajnika. W osoczu są to głównie 20- $\alpha$  hydroksy  $\Delta$ -4 pregnenolon i 5- $\alpha$  dihydroprogesteron. 95% metabolitów jest wydalana drogami moczowymi w formie sprzężonych glukuronidów, wśród których głównym jest 3- $\alpha$ ,5- $\beta$  pregnanediol (pregnandiol).

### Eliminacja

95% jest wydalana jest drogą nerkową w formie sprzężonych glukuronidów, wśród których głównym jest 3- $\alpha$ , 5- $\beta$ -pregnandiol (pregnandiol).

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka mikronizowanego progesteronu, zarówno wchłanianie jak i eliminacja, zachodzi niezależnie od podanej dawki i potwierdzono proporcjonalność do dawki. Chociaż występują pewne różnice, które nie są istotne klinicznie, pacjentki zachowują te same właściwości farmakokinetyczne przez kilka miesięcy. Pozwala to na odpowiednie indywidualne modyfikowanie dawkowania.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Istotne, opublikowane informacje dotyczące zależności farmakokinetyczno- farmakodynamicznej potwierdzają skuteczność naturalnego mikronizowanego progesteronu w szczególności:  
- w przypadku zaburzeń miesiączkowania oraz jako uzupełnienie w przypadku stosowania estrogenu u kobiet w okresie postmenopauzalnym, które nie były poddawane zabiegowi histerektomii (w celu terapii hormonalnej).

## **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**

Kapsułka zawiera: olej słonecznikowy, lecytynę sojową.

Otoczka kapsułki zawiera: żelatynę, glicerol, tytanu dwutlenek (E171).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie zawierające 30 lub 90 kapsułek miękkich produktu leczniczego Progesterone Besins 100 mg do podawania doustnego dostępnych w opakowaniach typu blister PCV/aluminium.

Opakowanie zawierające 15, 30, 45 lub 90 kapsułek miękkich produktu leczniczego Progesterone Besins 200 mg do podawania doustnego dostępnych w opakowaniach typu blister PCV/aluminium.

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

Avenue Louise 287

1050 Brussels

Belgia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Progesterone Besins 100 mg, kapsułki miękkie: 23342

Progesterone Besins 200 mg, kapsułki miękkie: 23343

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



Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

100 mg: 28.07.2016

200 mg: 28.07.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO  
16.02.2017**