

Sp. zn. sukls126877/2021

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Progesteron Besins 200 mg měkké vaginální tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje progesteronum 200 mg v mikronizované formě.

Pomocné látky se známým účinkem: sójový lecithin

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká vaginální tobolka.

Oválné nažloutlé měkké tobolky obsahující téměř bílou olejovou suspenzi.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Progesteron Besins je indikován u žen k

- Suplementaci luteální fáze během cyklů asistované reprodukce (ART)
- Prevenci předčasného porodu u žen s jednočetným těhotenstvím, které mají krátký cervix (cervix dle sonografie provedené ve druhém trimestru  $\leq 25$  mm) a/nebo anamnézu spontánního předčasného porodu (viz bod 4.4).

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

**Suplementace luteální fáze během cyklů asistované reprodukce (ART)** - doporučená dávka je 600 mg/den podávaných ve třech rozdělených dávkách, jedna ráno, jedna v poledne a jedna před spaním. Léčba se zahajuje nejpozději třetí den od získání zralého vajíčka. Pokud se potvrdí těhotenství, léčba pokračuje nejméně do 7. týdne těhotenství, nejvýše však do 12. týdne těhotenství.

**Prevence předčasného porodu u žen s jednočetným těhotenstvím, které mají krátký cervix a/nebo anamnézu spontánního předčasného porodu** – doporučená dávka je 200 mg denně večer před spaním od přibližně 20. týdne do 34. týdne těhotenství.

Informace o společném rozhodování viz bod 4.4.

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Progesteron Besins v pediatrické populaci není relevantní.

#### *Starší pacientky*

Použití přípravku Progesteron Besins u starších pacientek není relevantní.

#### Způsob podání

Vaginálnímu podání.

Každou tobolku přípravku Progesteron Besins je nutno zavést hluboko do pochvy.

### **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
- Porfyrie
- Zamlklý potrat
- Předčasná ruptura membrán (PPROM) (viz bod 4.4)
- Alergie na arašídý 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 není vhodný jako antikoncepce.
- Ve vzácných případech může použití mikronizovaného progesteronu během druhého a třetího trimestru těhotenství vést k rozvoji těhotenské cholestázy nebo hepatocelulárního onemocnění.
- Léčba má být přerušena při diagnóze zamlklého potratu.

#### Opatření:

- Jakékoli vaginální krvácení má být vždy vyšetřeno.

#### *Upozornění specifické pro suplementaci luteální fáze během cyklů asistované reprodukce:*

- Přípravek Progesteron Besins má být používán pouze v prvních třech měsících těhotenství a podáván pouze vaginálně.

*Opatření specifická pro prevenci předčasného porodu u žen s jednočetným těhotenstvím, které mají krátký cervix a/nebo anamnézu spontánního předčasného porodu:*

Před zahájením léčby:

- S pacientkou je třeba prodiskutovat rizika a přínosy dostupných možností. Lékař a pacientka mají dospět ke společnému rozhodnutí ohledně nevhodnější léčby (viz bod 5.1).
- Je třeba vyloučit předčasné protržení membrán (PPROM) (viz bod 4.3). Pokud během léčby dojde k protržení membrán, další léčba přípravkem Progesteron Besins musí být ukončena.

**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 arašídny, pacientky s alergií na arašídny tento přípravek nesmí používat (viz bod 4.3).

#### 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Progesteron Besins může ovlivnit účinky bromokriptinu a může zvýšit plazmatické koncentrace cyklosporinu. Přípravek Progesteron Besins může ovlivnit výsledky laboratorních testů na hepatitidu a/nebo testy endokrinních funkcí.

Metabolismus přípravku Progesteron Besins urychlují léky s obsahem rifampicinu a antibakteriální látky.

Metabolismus progesteronu v mikrosomech lidských jater byl inhibován ketokonazolem (ketokonazol v koncentraci  $IC_{50} < 0,1 \mu\text{mol}$  je známým inhibitorem cytochromu P450 3A4). Tato data tedy ukazují, že ketokonazol může zvyšovat biologickou dostupnost progesteronu. Klinický význam zjištění *in vitro* není znám.

#### 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. Přirozený progesteron může být rovněž podáván vaginálně k prevenci předčasného porodu, a to od 20. týdne těhotenství do 34. týdne těhotenství.

##### Těhotenství

Nebyla zjištěna spojitost mezi užíváním 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 má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci

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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů (TOS)</b>	<b>Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální krvácení Vaginální výtok
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit pálení

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

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

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

3/6

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestogeny, ATC kód: G03DA04

#### Mechanismus účinku

### **Suplementace luteální fáze během cyklů asistované reprodukce (ART)**

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.

### **Prevence předčasného porodu**

Progesteron je důležitý v průběhu těhotenství k zachování klidového stavu dělohy omezením produkce stimulačních prostaglandinů zodpovědných za kontrakce dělohy.

Progesteron též omezuje uvolňování matricových metaloproteináz, které mohou způsobit zkrácení cervixu a jeho změkčení inhibicí tvorby proteinových genů způsobujících kontrakce (iontové kanály, oxytocinové a prostaglandinové receptory a mezerové spoje) v myometriu.

Ačkoli hladiny progesteronu v oběhu matky se v týdnech před porodem významně nemění, nástup porodu v termínu či před termínem souvisí s funkčním zastavením aktivity progesteronu na úrovni dělohy.

### **Studie klinické účinnosti/bezpečnosti**

Metaanalýza údajů o jednotlivých účastnicích randomizovaných kontrolovaných studií (EPPPIC 2021) dospěla k závěru, že vaginální progesteron snižuje počet porodů před 34. týdnem těhotenství u vysoce rizikových jednočetných těhotenství. Studie u jednočetných těhotenství zahrnovaly většinou ženy s předchozím spontánním předčasným porodem nebo krátkým cervixem. U těchto žen, které dostávaly vaginální progesteron, došlo ke snížení počtu předčasných porodů před 34. týdnem (devět studií, 3769 žen; relativní riziko [RR] 0,78, 95% CI 0,68-0,90). Vzhledem ke zvýšenému základnímu riziku bylo absolutní snížení rizika větší u žen s krátkým cervixem, proto by léčba mohla být u těchto žen nejužitečnější. Při společném rozhodování se ženami s vysoce rizikovým jednočetným těhotenstvím se má diskutovat o individuálním riziku, potenciálních přínosech, nežádoucích účincích a praktických aspektech intervence. Léčba neselektovaných vícečetných těhotenství progestageny nebyla podpořena důkazy.

## **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 mg/ml v závislosti na denní dávce) a průměrné  $C_{max}$  kolem 8. hodiny s menšími individuálními výkyvy ve srovnání s perorálně užívaným přípravkem.

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.

### 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 $\alpha$ , 5 $\beta$ pregnandiol (pregnandiol).

#### Biotransformace

Progesteron je metabolizován játry.

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 $\alpha$ - 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

Oxid titaničitý (E171)

Čištěná voda

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

#### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Přípravek je dodáván v PVC/Al blistrech v krabičce.

Velikost balení: 15, 21, 45 či 90 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Všechny nepoužitý přípravek má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Besins Healthcare Ireland Limited

16 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 HE63

Irsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/454/18-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 4. 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 12. 2021