

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 ≤ 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).

Třída orgánových systémů (TOS)	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
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

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 α , 5 β 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 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

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. REGISTRACNÍ 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