

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Progebel 100 mg, Capsules, molle

Progebel 200 mg, Capsules, molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Progestérone 100 mg

Progestérone 200 mg

Excipient à effet notoire: lécithine de soja

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle blanc à blanc cassé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gynécologiques :

- Traitement de troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier :
 - Syndrome prémenstruel
 - Irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation
 - Affections mammaires bénignes
 - Préménopause
- Traitement substitutif de la ménopause (en complément de l'estrogénothérapie)
- Traitement de l'infécondité due à une insuffisance lutéale

Obstétricales :

- Risque d'avortement précoce ou prévention d'avortements précoces à répétition dus à une insuffisance lutéale avérée
- Risque de naissance prématurée

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dans toutes les indications thérapeutiques, la posologie recommandée doit être respectée avec soin.

Pour toute indication, la posologie ne doit pas dépasser 200 mg par prise.

Pour les insuffisances de la progestérone, la dose moyenne est de 200 à 300 mg de progestérone micronisée par jour.

Dans les insuffisances lutéales (syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles, préménopause et affections mammaires bénignes) le régime thérapeutique habituel est de 200 à 300 mg par jour:

- soit 200 mg en une prise unique au moment du coucher,
- ou 300 mg en deux prises, 10 jours par cycle, habituellement du 17^{ème} au 26^{ème} jour inclus.

Dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, l'œstrogénothérapie seule n'est pas recommandée (risque d'hyperplasie de l'endomètre): la progestérone doit être ajoutée à l'ordre de 200 mg par jour:

- soit 200 mg en une prise unique au moment du coucher,
- ou en une prise unique de 200 mg au moment du coucher, soit 12 à 14 jours par mois, ou les deux dernières semaines de chaque cycle thérapeutique.

Chaque cycle de traitement sera suivi d'une interruption de tout traitement hormonal pour environ une semaine, pendant laquelle il est habituel d'observer l'hémorragie de privation.

En cas de risque de naissance prématurée : 400 mg de progestérone toutes les 6 à 8 heures en fonction des résultats cliniques obtenus durant la phase aiguë, ensuite en dose d'entretien (par exemple 3 x 200 mg/jour) jusqu'à la 36^e semaine de grossesse.

Mode d'administration

Administration orale.

Le médicament doit être pris loin des repas, de préférence le soir au moment du coucher. La deuxième prise doit se faire dans la matinée

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- Allergie connue ou une hypersensibilité à la progestérone ou à l'un des excipients repris dans la rubrique 6.1,
- Insuffisance hépatique sévère.
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Carcinome des voies mammaire ou génitale.
- Troubles thromboemboliques ou thrombophlébite en cours,
- Hémorragie cérébrale en cours.
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement dans les conditions recommandées d'utilisation **n'est pas contraceptif**.

Si le traitement est entamé trop tôt dans le mois, soit avant le jour 15 du cycle, le cycle peut être raccourci et des saignements peuvent survenir.

Mises en garde spéciales :

- Les capsules molles contiennent de la lécithine de soja. Les patients allergiques au soja ne doivent pas utiliser ce médicament.
 - Le médicament doit être arrêté si l'une des conditions suivantes est suspectée: infarctus du myocarde, troubles cérébro-vasculaires, thromboembolie artérielle ou veineuse (thromboembolie veineuse ou embolie pulmonaire), thrombophlébite ou thrombose rétinienne, ou si, une perte soudaine, inexplicée, progressive, partielle ou complète de la vision, exophtalmie ou diplopie, papillaire, lésions vasculaires rétiniennes ou de la migraine se produisent pendant le traitement. Dans ces derniers cas, les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées devraient être instituées. Pour éviter ces dernières complications, des précautions doivent être prises chez les utilisatrices de plus de 35 ans, chez les fumeurs et chez les personnes présentant des facteurs de risque de l'athérosclérose.
 - Progebel peut être co-prescrit avec un produit de l'oestrogène comme THS. Les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du HRT est associée à un risque accru de développer une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire. *Les informations sur les risques de thromboembolie veineuse sont repris dans la notice de l'oestrogène co-prescrit (voir renseignements thérapeutiques).*
 - Il y a une preuve suggestive d'un risque légèrement accru de cancer du sein avec l'oestrogénothérapie substitutive. On ne sait pas si l'administration simultanée de progestérone influence le risque de cancer chez les femmes post-ménopausées prenant un traitement hormonal substitutif. *Les informations sur les risques de cancer du sein sont repris dans la notice de l'oestrogène co-prescrit (voir renseignements thérapeutiques).*
 - Plus de la moitié des avortements spontanés précoces sont dus à des accidents génétiques. En outre, des maladies infectieuses et des troubles mécaniques peuvent être responsables d'avortements précoces. L'administration de progestérone ne ferait donc que retarder l'expulsion d'un oeuf mort (ou l'interruption d'une grossesse non-évolutive).
- L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas de sécrétion insuffisante du corps jaune.

Précautions d'emploi

- Avant de prendre un traitement hormonal substitutif (et à intervalles réguliers par la suite), chaque femme doit être évaluée cliniquement. Les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent être analysés et l'examen physique doit être guidé par les contre-indications et les mises en garde liées à Progebel.
- Progebel Capsules ne doit pas être pris avec la nourriture et doit être pris au moment du coucher. L'ingestion de nourriture concomitante augmente la biodisponibilité de Progesteron Capsules.
- Progebel Capsules doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des affections qui pourraient être aggravées par de la rétention d'eau (par exemple, hypertension, maladie cardiaque, maladie rénale, l'épilepsie, migraine, asthme); chez les patients ayant des

antécédents de dépression, de diabète, des dysfonctionnements hépatiques légers à modérés, des antécédents de migraine ou de photosensibilité et chez les mères qui allaitent.

- Un examen clinique des seins et un examen pelvien devraient être effectués lorsque c'est cliniquement indiqué, plutôt que comme une procédure de routine. Les femmes doivent être encouragées à participer au programme national de dépistage du cancer du sein (mammographie) et le programme national de dépistage du cancer du col utérin (de la cytologie cervicale) en fonction de leur âge. La sensibilisation à la prévention du cancer du sein devrait également être encouragée et il devrait être conseillé aux femmes de signaler tout changement dans leurs seins à leur médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas de traitement hormonal de la ménopause avec des œstrogènes, il est formellement conseillé d'administrer de la progestérone au moins 12 jours par cycle.

Les médicaments connus pour induire le CYP450-3A4 hépatique tels que les barbituriques, les agents anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine), la rifampicine, la phénylbutazone, la spironolactone, la griséofulvine, certains antibiotiques (ampicilline, tétracyclines) et aussi des produits à base de plantes contenant du millepertuis, [*Hypericum perforatum*] peuvent augmenter l'élimination de la progestérone.

Kétokonazole et d'autres inhibiteurs de CYP450-3A4 peuvent augmenter la biodisponibilité de la progestérone.

La progestérone peut interférer avec les effets de la bromocriptine et peut augmenter la concentration plasmatique de la ciclosporine.

La progestérone peut affecter les résultats des tests de laboratoire des fonctions hépatiques et/ou endocriniens.

Les progestatifs peuvent diminuer la tolérance au glucose et donc, peuvent augmenter la résistance à l'insuline ou la résistance à d'autres agents antidiabétiques utilisés chez les patients atteints de diabète sucré.

Fumer peut diminuer la biodisponibilité de la progestérone, l'abus d'alcool peut l'augmenter.

La progestérone peut influencer les résultats de tests biologiques sur la fonction hépatique et/ou endocrine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes n'indiquent aucune toxicité malformative ni toxicité fœtale/néonatale de la progestérone.

Allaitement

Des quantités détectables de progestérone entrent dans le lait maternel. Il n'y a aucune indication pour la prescription de progestérone pendant la lactation. Cependant, la prise de progestérone pendant l'allaitement ne semble pas avoir d'effet délétère sur la croissance du bébé.

Fertilité

Le produit n'a pas d'effet délétère sur la fertilité

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il faut noter, en particulier chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, qu'il existe un risque de somnolence et/ou des vertiges associés à l'utilisation de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Fréquences sont définies comme :

<i>Très fréquent</i>	≥ 1/10
<i>Fréquent</i>	≥ 1/100 - <1/10
<i>Peu fréquent</i>	≥ 1/1.000 - <1/100
<i>Rare</i>	≥ 1/10.000 - <1/1.000
<i>Très rare</i>	< 1/10.000
<i>Inconnu</i>	Fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Classes de système organe	<i>Fréquent</i> ≥ 1 /100 - < 1/100	<i>Peu Fréquent</i> ≥ 1/1.000 - < 1/100	<i>Rare</i> ≥ 1/10.000 - < 1/1.000	<i>Très rare</i> < 1/10.000
Troubles du système immunitaire				urticaire
Troubles du métabolisme et nutrition		Rétention d'eau		
Troubles du système nerveux	mal de tête	somnolence vertige éphémère		dépression
Troubles gastro-intestinaux		vomissements diarrhée constipation	nausée	
Troubles hépatobiliaires		jaunisse		
Troubles de la peau et le tissu sous-cutané		Eruption acné		Chloasme alopecie hirsutisme
Troubles du système	perturbations menstruelles	mastodynie		Modification s de la libido

reproductif et du sein	aménorrhée saignements vaginaux			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Pyrexie
Investigation			Changement de poids (augmentation ou diminution)	

La somnolence et/ou les vertiges éphémères s'observent surtout si la patiente présente également un déficit en œstrogènes. Ces effets indésirables disparaissent immédiatement lorsqu'on diminue la posologie ou si des œstrogènes sont administrés à plus haute dose, sans pour autant compromettre l'utilité du traitement.

Si le traitement est entamé trop tôt dans le mois, surtout avant le 15^e jour du cycle, le cycle peut être raccourci et des saignements peuvent survenir.

Des variations au niveau des menstruations, des aménorrhées et des hémorragies intercurrentes ont été constatées et rapportées avec l'utilisation de progestatifs en général.

Description d'effets indésirables sélectionnés

La thromboembolie veineuse, c'est à dire la thrombose veineuse profonde ou pelvienne et l'embolie pulmonaire, est plus fréquente entre utilisateurs d'hormone substitutive (combinant oestrogènes et progestatifs) que chez les non-utilisateurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique:

l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance –

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Website : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Fax : +352 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage peuvent inclure la somnolence, vertiges, euphorie ou la dysménorrhée. Le traitement est l'observation et, si nécessaire, mesures symptomatiques et de soutien doivent être fournis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, progestatifs, Code ATC: G03DA04

L'ingrédient actif, la progestérone, est chimiquement identique à la progestérone produite par le corps jaune au cours du cycle ovarien femelle. Il exerce plusieurs actions biologiques, principalement sur les tissus cibles préalablement sensibilisés par les œstrogènes. La progestérone transforme l'endomètre prolifératif en état sécrétoire. Comme les œstrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, les œstrogènes seuls augmentent le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer. L'addition de progestérone réduit considérablement le risque induit par l'œstrogène d'hyperplasie endométriale chez les femmes non hystérectomisées. Dans le tissu mammaire, la progestérone favorise la différenciation des structures ductales et lobulaires et antagonise les effets mésoenchymateuses et épithéliales de l'estradiol. Pendant la grossesse, la progestérone augmente la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois que l'embryon a été implanté, la progestérone agit pour maintenir la grossesse. Progestérone favorise la relaxation des muscles lisses utérins.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La progestérone micronisée est absorbée dans le tractus digestif. L'augmentation de la progestérone plasmatique commence une heure après l'ingestion et les niveaux de progestérone maximums sont observés 1 à 3 heures après l'ingestion.

Les études pharmacocinétiques menées chez des volontaires montrent qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules de Progebel 100 mg, la progestérone plasmatique atteint une moyenne de 0,13 à 4,25 ng / ml après 1 heure, 11,75 ng / ml après 2 heures, de 8,37 ng / ml après 4 heures , 2,00 ng / ml après 6 heures et 1,64 ng / ml après 8 heures. Compte tenu du temps de rétention tissulaire de l'hormone, afin d'obtenir une imprégnation tout au long du nyctémère, la posologie doit être divisée en deux prises à 12 heures de distance.

Distribution

96 à 99% de la progestérone est liée aux protéines sériques, principalement à l'albumine sérique (50%-54%) et à la transcortine (43%-48%).

Biotransformation

Dans le plasma, les métabolites principaux sont 20α -hydroxy, $\Delta 4\alpha$ pregnanolone et 5α -dihydroprogestérone.

95% de l'élimination urinaire est sous la forme de métabolites glycuco conjugué, principalement 3α , 5β -pregnandiol.

Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux trouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune de l'ovaire.

Élimination

L'élimination urinaire est observée pour 95% sous forme de métabolites de glycuco conjugué, principalement 3α , 5β -prégnandiol (pregnandiol).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la progestérone micronisée est indépendante de la dose administrée. Bien qu'il existe des variations considérables, le même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance. Ceci permet une adaptation individuelle approprié de la posologie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études chez l'animal sur la promotion de la tumeur par la progestérone ont montré des résultats contradictoires, certains indiquant un effet promoteur de tumeurs et d'autres un effet protecteur.

Des études de toxicité pour la reproduction ont montré des effets indésirables sur la fertilité masculine, avec la suppression de la spermatogenèse, mais aussi un potentiel de tératogenèse et prolongement de la grossesse à fortes doses.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L'huile de carthame. raffiné (type II)

Enveloppe de la capsule: gélatine, glycérine, dioxyde de titane (E171)

Intermédiaires externe de la production : traces de triglycérides à chaîne moyenne et lécitine de soja

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30° C. Conserver dans sa boîte d'origine afin de protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur <et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe>

100 mg :

30 capsules sous blister thermo-scélé (PVC/PVDC /Aluminium)

90 capsules sous blister thermo-scélé (PVC/PVDC /Aluminium)

200 mg :

15 capsules sous blister thermo-scélé (PVC/PVDC /Aluminium)

45 capsules sous blister thermo-scélé (PVC/PVDC /Aluminium)

90 capsules sous blister thermo-scélé (PVC/PVDC/Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EFFIK Benelux

Lenniksebaan 451

B -1070 Anderlecht

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

100 mg : BE461271

200 mg : BE461280

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

100 mg & 200 mg: 19/08/2014

Date de renouvellement de l'autorisation:

100 mg & 200 mg: 15/07/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2019