

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Progebel 100 mg zachte capsules

Progebel 200 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat :

Progesteron 100 mg

Progesteron 200 mg

Hulpstof met gekend effect : sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte tot gebroken witte zachte capsule

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gynaecologische:

- Behandeling van stoornissen ten gevolge van progesterontekort, vooral:
 - premenstrueel syndroom
 - onregelmatige maandstonden door disovulatie of anovulatie
 - goedaardige borstaandoeningen
 - premenopauze
- Behandeling van de menopauze (in aanvulling op een behandeling met oestrogenen).
- Behandeling van steriliteit door luteale insufficiëntie.

Verloskundige:

- Dreigende miskraam of preventie van herhaalde miskramen door bewezen luteale insufficiëntie.
- Dreigende vroeggeboorte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In alle therapeutische indicaties dient de aanbevolen dosering zorgvuldig te worden gerespecteerd.

Voor elke indicatie, zal de dosering niet hoger zijn dan 200 mg per inname.

Voor de progesteron-deficiënties, bedraagt de gemiddelde dosering 200 tot 300 mg gemicroniseerd progesteron per dag.

- Bij **luteale insufficiëntie** (premenstrueel syndroom, onregelmatige maandstonden,

Premenopauze, goedaardige borstaandoeningen): is het gebruikelijke therapeutische regime van 200 tot 300 mg per dag:

- hetzij 200 mg in een enkele inname voor het slapen gaan
- of 300 mg in twee innames, 10 dagen per cyclus, meestal van de 17e tot en met de 26e dag.

Bij hormoonvervangende therapie van de menopauze, wordt enkel oestrogeentherapie niet aanbevolen (risico op endometriumhyperplasie): progesteron moet worden toegevoegd in grootteorde van 200 mg per dag:

- hetzij in twee innames van 100 mg elk,
- of in een enkele inname van 200 mg voor het slapengaan, ofwel 12 tot 14 dagen per maand, of de laatste twee weken van elke therapeutische cyclus.

Elke behandelingscyclus wordt gevolgd door een onderbreking van alle hormoontherapieën gedurende ongeveer een week, waarbij het gebruikelijk is om een dervingsbloeding in acht te nemen.

Bij een dreigende vroeggeboorte: 400 mg progesteron om de 6 tot 8 uur naargelang de klinische resultaten die tijdens de acute fase werden behaald, daarna in een onderhoudsdosering (bijvoorbeeld 3 x 200 mg/dag) tot de 36e week van de zwangerschap.

Wijze van toediening

Orale toediening.

Het geneesmiddel moet worden genomen uit de buurt van etenstijden, bij voorkeur 's avonds voor het slapen gaan. De tweede inname zou 's morgens moeten zijn.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor het progesteron of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstige afwijkingen van de leverfunctie
- Niet gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- vermoedelijke of bevestigde borstkanker of kanker van de geslachtsorganen
- Actieve of historiek van trombo-embolische aandoeningen of tromboflebitis
- Cerebrale haemorragie.
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling onder de aanbevolen gebruiksvoorwaarden is **niet contraceptief**.

Als de behandeling te vroeg in de maand wordt gestart, voor dag 15 van de cyclus, kan de cyclus korter worden en kunnen er bloedingen optreden.

Bijzondere waarschuwingen

- De zachte capsules bevatten sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor soja mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Als een van de volgende condities vermoed worden: myocardinfarct, cerebrovasculaire aandoeningen, arteriële of veneuze trombo-embolie (veneuze trombo-embolie of longembolie), tromboflebitis of retinale trombose, of als onverklaarbare, plotseling of geleidelijk, gedeeltelijk of volledig verlies van het gezichtsvermogen, proptosis of diplopie, papiloedeem, retinale vasculaire laesies of migraine optreden tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt. In het laatste geval dienen passende diagnostische en therapeutische maatregelen te worden genomen. Om deze laatstgenoemde complicaties te voorkomen, dient voorzichtigheid te worden aan de dag gelegd bij gebruikers van meer dan 35 jaar oud, bij rokers en bij patiënten met risicofactoren voor atherosclerose.
- Progebel kan gelijktijdig worden voorgeschreven met een oestrogeen product zoals HRT. Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van HRT geassocieerd is met een verhoogd risico op diep veneuze trombose (DVT) en longembolie. Er moet naar de voorschrijfinformatie (SPC) van het gelijktijdig voorgeschreven oestrogeen product worden verwezen voor informatie over de risico's van veneuze trombo-embolie.
- Er is suggestief bewijs van een licht verhoogd risico op borstkanker met oestrogeen vervangende therapie. Het is niet bekend of simultaan progesteron het risico op kanker bij postmenopauzale vrouwen, die hormonale vervangende therapie nemen, beïnvloedt. Er moet naar de voorschrijfinformatie (SPC) van het gelijktijdig voorgeschreven oestrogeen product worden verwezen voor informatie over de risico's van borstkanker.
- Meer dan de helft van de spontane vroegtijdige abortussen zijn te wijten aan genetische ongevallen. Bovendien kunnen infectieziekten en mechanische stoornissen verantwoordelijk zijn voor vroegtijdige abortussen. Toediening van progesteron zou daarom het verdrijven van een dood ei (of onderbreking van een niet-evoluerende zwangerschap) enkel vertragen.
- Het gebruik van progesteron moet worden gereserveerd voor gevallen van onvoldoende corpus luteum secretie.

Voorzorgsmaatregelen

- Voorafgaand aan het nemen van hormoonvervangende therapie (en daarna op gezette tijden) moet elke vrouw onderzocht worden. Een persoonlijke en familie-anamnese moet worden afgenomen en lichamelijk onderzoek moet hierdoor geleid worden en door de contra-indicaties en waarschuwingen voor dit product.
- Progebel Capsules dient niet te worden ingenomen met voedsel en moet voor het slapengaan worden genomen. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van Progesteron capsules.
- Progebel Capsules dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die kunnen worden verergerd door vochtretentie (bv hypertensie, hart- en vaatziekten, nieraandoeningen, epilepsie, migraine, astma); bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie, diabetes, milde tot matige leverfunctiestoornissen, migraine of lichtgevoeligheid en moeders die borstvoeding geven.
- Klinisch onderzoek van de borsten en onderzoek van het bekken moet worden verricht wanneer dit klinisch geïndiceerd is eerder dan als een routineprocedure. Vrouwen moeten worden aangemoedigd om deel te nemen aan het nationale screeningprogramma voor borstkanker (mammografie) en het nationale screeningprogramma voor

baarmoederhalskanker (cervicale cytologie) passend voor hun leeftijd. Bewustwording omtrent de borsten moeten ook worden aangemoedigd en vrouwen geadviseerd om eventuele veranderingen in hun borsten aan hun arts te melden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij een hormonale behandeling van de menopauze met oestrogenen wordt stellig aanbevolen progesteron toe te dienen gedurende minstens 12 dagen per cyclus.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hepatische CYP450-3A4 induceren, zoals barbituraten, anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine), rifampicine, fenylbutazon, spironolacton, griseofulvine, sommige antibiotica (ampicillines, tetracyclines) en ook kruidenmiddelen die sint-janskruid bevatten, [*Hypericum perforatum*] kunnen de eliminatie van progesteron verhogen.

Ketoconazol en andere inhibitoren van CYP450-3A4 kunnen de biologische beschikbaarheid van progesteron verhogen.

Progesteron kan interfereren met de effecten van bromocriptine en kan de plasmaconcentratie van cyclosporine verhogen.

Progestagenen kunnen glucosetolerantie verminderen en kunnen aldus insulineresistentie of resistentie tegen andere antidiabetica gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus verhogen.

Roken kan de biobeschikbaarheid van progesteron verminderen; alcoholmisbruik kan het doen toenemen.

Progesteron kan de resultaten van labotesten naar hepatische en/of endocriene functie beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wijzen niet op een malformatieve noch feto/neonatale toxiciteit van progesteron.

Borstvoeding

Detecteerbare hoeveelheden progesteron komen in de moedermelk terecht. Er is geen indicatie voor het voorschrijven van progesteron tijdens de lactatie. Echter, inname van progesteron tijdens de borstvoeding schijnt geen schadelijk effect te hebben op de groei van de baby.

Vruchtbaarheid

Het product heeft geen schadelijk effect op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mensen die met de auto rijden of machines gebruiken, moeten weten dat inname van dit geneesmiddel slaperigheid en/of een gevoel van duizeligheid kan veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties zijn gedefinieerd als:

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Zeer vaak</i> | $\geq 1/10$ |
| <i>Vaak</i> | $\geq 1/100 - < 1/10$ |
| <i>Niet vaak</i> | $\geq 1/1.000 - < 1/100$ |
| <i>Zelden</i> | $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ |
| <i>Zeer zelden</i> | $< 1/10.000$ |
| <i>Niet gekend</i> | Frequentie kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens |

| Systeem/orgaanklasse | Vaak $\geq 1/100 - < 1/10$ | Niet vaak $\geq 1/1.000 - < 1/100$ | Zelden $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ | Zeer zelden $\leq 1/10.000$ |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunsysteem aandoeningen | | | | urticaria |
| Metabolisme en voedselstoornissen | | Vocht ophouding | | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | <ul style="list-style-type: none"> · Slaperigheid · Voorbijgaande duizeligheid | | Depressie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | | <ul style="list-style-type: none"> · Braken · Diarree · Constipatie | Misselijkheid | |
| Lever- en galaandoeningen | | <u>geelzucht</u> | | |
| Huid- en onderhuidsaandoeningen | | <ul style="list-style-type: none"> · Jeuk · Acne | | <ul style="list-style-type: none"> · Chloasma · alopecia · hirsutisme |
| Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen | <ul style="list-style-type: none"> · Verandering van de menstruatie · Amenorroe · Tussentijds bloedverlies | Mastodynie | | Verandering in libido |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | Pyrexie |
| Onderzoeken | | | Verandering van gewicht (vermeerdering of vermindering) | |

Slaperigheid en/of voorbijgaande duizeligheid worden vooral gezien als er ook een tekort aan oestrogenen is. Die bijwerkingen verdwijnen onmiddellijk als de dosering wordt verlaagd of als een hogere dosis oestrogenen wordt gegeven, zonder dat het nut van de behandeling daardoor in het gedrang komt.

Als de behandeling te vroeg in de maand wordt gestart, vooral voor de 15e dag van de cyclus, kan de cyclus korter worden en kunnen er bloedingen optreden.

Veranderingen van de regels, amenorroe en intercurrerend bloedverlies werden vastgesteld en gerapporteerd bij gebruik van progestativa in het algemeen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veneuze thromboembolie, dat wil zeggen diep been of bekken veneuze trombose en longembolie, komt meer frequent voor bij gebruikers van hormoon vervangende therapie (combinatie van oestrogenen en progestogenen) dan bij niet-gebruikers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België:

het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie

| | |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel | Postbus 97 B-1000 Brussel Madou |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

Website: www.fagg.be – email: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg:

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 voor het formulier : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering kunnen ondermeer zijn: Slaperigheid, duizeligheid, euforie of dysmenorroe. De behandeling bestaat uit observatie en indien nodig moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen geboden worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: geslachtshormonen en hormonen van het urogenitale stelsel

ATC-code : G03DA04

Het actieve bestanddeel, progesteron, is chemisch identiek aan de progesteron geproduceerd door het corpus luteum tijdens de vrouwelijke ovulatiecyclus. Het oefent veel biologische acties uit, vooral op weefsels die eerder gevoelig gemaakt zijn door oestrogenen. Progesteron transformeert het endometrium van een proliferatieve naar een secretoire staat. Terwijl oestrogenen de groei van het endometrium bevorderen, verhogen ongecontroleerde oestrogenen het risico van endometriumhyperplasie en kanker. De toevoeging van een progesteron vermindert sterk het door oestrogeen geïnduceerd risico op baarmoederslijmvlies hyperplasie bij vrouwen die geen hysterectomie ondergaan hebben. In het borstweefsel, stimuleert progesteron de differentiatie van ductale en lobulaire structuren en antagoneert

mesenchymale en epitheliale effecten van estradiol. Tijdens de zwangerschap, verhoogt progesteron de endometriale ontvankelijkheid voor de implantatie van een embryo. Eenmaal het embryo is geïmplanteerd, werkt progesteron om de zwangerschap te behouden. Progesteron ontspant ook de uteriene gladde spieren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gemicroniseerd progesteron wordt geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.

De toename in plasma progesteron begint een uur na inname en maximum progesteron niveaus worden geobserveerd 1 tot 3 uur na inname.

Farmacokinetische studies uitgevoerd bij vrijwilligers tonen aan dat na gelijktijdige inname van twee capsules van PROGEBEL 100 mg, plasma progesteron een gemiddelde van 0,13 tot 4,25 ng/ml na 1 uur, 11,75 ng/ml na 2 uur, 8,37 ng/ml na 4 uur, 2,00 ng/ml na 6 uur en 1,64 ng/ml na 8 uur bereiken.

Gezien de tissulaire retentietijd van het hormoon moet, teneinde bevruchting door de gehele nycthemer te verkrijgen, de dosering worden verdeeld in twee innames met een interval van 12uur.

Distributie

Progesteron wordt ongeveer 96%-99% gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (50% -54%) en transcortine (43% -48%).

Biotransformatie

De metabolieten in het plasma zijn 20-alfahydroxydelta-4-pregnenolon en 5-alfadihydroprogesteron.

De urinaire eliminatie gebeurt voor 95% in de vorm van glucuroniden met als belangrijkste 3-alfa-5-betapregnanediol (pregnanediol).

De metabolieten in plasma en urine zijn identiek aan de metabolieten die worden gevonden bij fysiologische secretie van het gele lichaam in de ovaria.

Eliminatie

De urinaire eliminatie gebeurt voor 95 % in de vorm van glucuroniden met als belangrijkste 3-alfa-5-betapregnanediol (pregnanediol)

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van gemicroniseerde progesteron is onafhankelijk van de toegediende dosis.

Hoewel er aanzienlijke variaties zijn, behoudt hetzelfde individu dezelfde farmacokinetische eigenschappen over verscheidene maanden. Dit staat een geschikte individuele aanpassing van de posologie toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op onderzoek op het gebied van enkele dosis toxiciteit en genotoxiciteit.

Studies uitgevoerd bij dieren omtrent de bevordering van tumoren door progesteron toonde tegenstrijdige resultaten, met een aantal die een bevorderend effect van tumoren aangeven en anderen een beschermend effect.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit toonde negatieve effecten op de mannelijke vruchtbaarheid, met onderdrukking van spermatogenese, alsmede een mogelijke teratogeniciteit en verlenging van de zwangerschap bij hoge doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Saffloerolie. Geraffineerd (type II).

Capsule: gelatine, glycerol, titaandioxide (E171)

Externe fabricatie intermediaren: sporen van middel lange ketting triglyceriden en soja lecithine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30° C. Opslaan in de oorspronkelijke doos om te beschermen tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 mg:

30 capsules in thermo-verzegelde blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium)

90 capsules in thermo-verzegelde blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium)

200 mg:

15 capsules in thermo-verzegelde blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium)

45 capsules in thermo-verzegelde blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium)

90 capsules in thermo-verzegelde blisterverpakking (PVC/PVDC/Aluminium)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EFFIK Benelux
Lenniksebaan 451
B -1070 Anderlecht

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

100 mg: BE461271

200 mg: BE461280

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

100 mg & 200 mg : 19/08/2014

Datum van laatste hernieuwing:

100 & 200mg : 15/07/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2019