

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROGEFFIK 100 mg capsule molli per uso orale e vaginale
PROGEFFIK 200 mg capsule molli per uso orale e vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle da 100 mg contiene:

Principio attivo: Progesterone micronizzato 100 mg

Eccipienti con effetti noti: Olio di arachide, lecitina di soia (E322)

Ogni capsula molle da 200 mg contiene:

Principio attivo: Progesterone micronizzato 200 mg

Eccipienti con effetti noti: Olio di arachide, lecitina di soia (E322)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere, paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli per uso orale o vaginale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Uso orale:

Disturbi dovuti ad una insufficienza progestinica, in particolare:

- sindrome premestruale;
- alterazioni del ciclo mestruale dovute ad alterazioni dell'ovulazione o ad anovulazione;
- mastopatie benigne;
- premenopausa;
- terapia ormonale sostitutiva della menopausa (in associazione alla terapia estrogenica).

Uso vaginale (rappresenta un'alternativa all'uso orale):

- supplemento nella fase luteinica durante i cicli spontanei o indotti, in caso di ipofertilità o di sterilità primaria o secondaria, dovuta in particolare ad insufficienza ovarica primaria o secondaria con alterazioni dell'ovulazione;
- supplemento nella fase luteinica durante i cicli di fecondazione in-vitro o altre tecniche di riproduzione assistita, limitatamente a donne ovariectomizzate;
- in caso di minaccia di aborto o nella prevenzione di aborti ripetuti dovuti ad insufficienza luteinica, fino alla 12^a settimana di amenorrea;
- prevenzione del parto pretermine in gravidanze singole con cervice raccorciata (≤ 15 mm) clinicamente silente, rilevata con esame ecografico effettuato nel secondo trimestre di gravidanza;
- in tutte le altre indicazioni del progesterone, l'uso vaginale rappresenta una alternativa all'uso orale nel caso di:
 - . effetti secondari dovuti al progesterone (sonnolenza dopo assunzione orale);
 - . controindicazioni all'uso orale (epatopatie).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Le posologie raccomandate devono essere assolutamente rispettate.

La dose non deve superare i 200 mg per ogni somministrazione, indipendentemente dall'indicazione e dalla via di somministrazione (orale o vaginale).

Uso orale

Nelle insufficienze progestiniche, la dose giornaliera media è di 200-300 mg di progesterone micronizzato suddivisa in due somministrazioni.

Si raccomanda di assumere il farmaco lontano dai pasti.

Nelle insufficienze luteiniche (sindrome premestruale, mastopatie benigne, alterazioni del ciclo, premenopausa), la dose media giornaliera è di 200-300 mg di progesterone:

- o 200 mg in una unica somministrazione la sera prima di coricarsi (1 capsula da 200 o 2 da 100)
- o 300 mg in due somministrazioni: 1 capsula da 100 + 1 capsula da 200 (o 2 da 100)

per un ciclo terapeutico di 10 giorni, solitamente dal 17° al 26° giorno compresi.

Nella terapia ormonale sostitutiva in menopausa, la monoterapia con gli estrogeni è sconsigliata (rischio di iperplasia endometriale). Il progesterone dovrebbe essere somministrato alla dose di 200 mg al giorno:

- o in due somministrazioni da 100 mg ciascuna
- o in una unica somministrazione da 200 mg la sera prima di coricarsi (1 capsula da 200 o 2 da 100)

per 12 - 14 giorni al mese, oppure durante le ultime due settimane di ogni ciclo terapeutico.

La terapia ormonale sostitutiva deve essere interrotta per circa una settimana durante la quale potrebbe verificarsi sanguinamento vaginale.

Per queste indicazioni, nel caso di epatopatie e di effetti collaterali dovuti al progesterone (sonnolenza dopo assunzione orale), l'uso vaginale dovrebbe essere impiegato in alternativa all'uso orale con la stessa posologia.

Uso vaginale

Ciascuna capsula deve essere inserita in profondità nella vagina.

Supplemento nella fase luteinica durante cicli spontanei o indotti, in caso di ipofertilità o di sterilità primaria o secondaria, particolarmente in caso di alterazione dell'ovulazione: la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg (in due somministrazioni da 100 mg ciascuna), o di 300 mg in due somministrazioni: 1 capsula da 100 + 1 capsula da 200 (o 2 da 100), a partire dal 17° giorno del ciclo per 10 giorni consecutivi. Il trattamento deve essere ripreso, appena possibile, nel caso di amenorrea e gravidanza accertata, fino alla 12^a settimana di gravidanza.

Minaccia di aborto spontaneo o prevenzione di aborti ripetuti dovuti a insufficienza luteinica: la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg (in due somministrazioni da 100 mg ciascuna), o di 400 mg (in due somministrazioni da 200 mg ciascuna: 1 capsula da 200 o 2 da 100) fino alla 12^a settimana di gravidanza.

Prevenzione del parto pretermine in gravidanze singole con cervice raccorciata (≤ 15 mm) clinicamente silente, rilevata con esame ecografico effettuato nel secondo trimestre di gravidanza: la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg (due capsule da 100 mg o una capsula da 200 mg) fino alla 34° settimana di gravidanza.

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine, specie nella popolazione pediatrica (sia nel post-partum che durante l'infanzia) (vedere paragrafo 4.4)

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza epatica grave, sanguinamento vaginale di natura non accertata, aborto interno o incompleto, tromboembolia in atto o pregressa, carcinoma mammario o dell'apparato genitale sospetto o accertato, tromboflebiti, emorragia cerebrale.

Progeffik contiene olio di arachidi e lecitina di soia, in caso di allergia alle arachidi o alla soia non assumere il medicinale. L'olio di arachidi raffinato può contenere proteine dell'arachide. La monografia della Farmacopea Europea non prevede un saggio per le proteine residue.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento è opportuno effettuare una visita generale e ginecologica approfondita (esame della pelvi e del seno) compreso un Pap-test. In caso di associazione di Progeffik con estrogeni nel quadro di una terapia ormonale sostitutiva (TOS), occorre porre attenzione se durante il trattamento compaiono sintomi di perdita totale o parziale della vista o sdoppiamento della visione; interrompere il trattamento ai primi sintomi di disturbi trombotici a carico dei vasi periferici, cerebrali o polmonari.

Poiché alcuni progestinici possono causare un certo grado di ritenzione, devono essere tenute sotto osservazione le condizioni che potrebbero essere influenzate da questo fattore, quali: epilessia, emicrania, asma, insufficienza cardiaca o renale. Pazienti con storia di depressione mentale, richiedono un'attenta osservazione durante il trattamento con Progeffik. Nei diabetici i

progestinici possono determinare o aggravare stati di ritenzione idrica e ridurre la tolleranza al glucosio.

Dovrebbero essere strettamente controllate le pazienti con storia familiare di neoplasie e quelle che soffrono o abbiano sofferto delle patologie che seguono:

- colestasi ricorrente o prurito insistente durante la gravidanza
- alterazioni della funzionalità epatica
- insufficienza renale o cardiaca
- noduli al seno di natura non determinata
- epilessia
- asma
- otospongiosi
- diabete mellito
- sclerosi multipla
- lupus eritematoso sistemico

Il trattamento progestinico nelle pazienti in premenopausa può mascherare l'insorgenza del climaterio. Qualora si dovesse eseguire un esame istologico, è opportuno segnalare che la paziente è in trattamento con Progeffik. In caso di perdite ematiche vaginali, occorre tener presenti le cause non funzionali. Nei casi di metrorraggia di natura non accertata, si consigliano adeguate misure diagnostiche.

A seguito della somministrazione di progesterone si possono verificare alterazioni dei test endocrini o di funzionalità epatica. Oltre la metà degli aborti spontanei sono dovuti a complicazioni genetiche. Inoltre, malattie infettive e difetti all'utero di carattere strutturale e funzionale possono indurre aborti prematuri. Quindi l'unico effetto della somministrazione del progesterone in questo caso sarebbe quello di ritardare l'eliminazione di un ovocita senza vita o l'interruzione di una gravidanza che non potrà essere comunque portata a termine. L'uso del progesterone dovrebbe perciò essere limitato ai casi di insufficienza luteinica.

Il trattamento, alla posologia raccomandata per l'uso, non è contraccettivo.

Uso di Progeffik in menopausa in associazione a terapia ormonale sostitutiva

Nel trattamento dei sintomi della menopausa, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere effettuata un'anamnesi personale e familiare completa, assieme ad una visita generale e ginecologica approfondita (compreso l'esame della pelvi e del seno), sulla base dell'anamnesi, delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza deve essere adattata individualmente. Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento. Devono essere eseguite indagini, compresa la mammografia, in conformità con i programmi di controllo attualmente in uso, modificate secondo le necessità cliniche individuali. Nelle donne trattate con terapia ormonale sostitutiva, deve essere effettuata nel tempo un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Attualmente i dati clinici disponibili (derivanti dalla valutazione dei dati emersi da cinquantuno studi epidemiologici) suggeriscono che nelle donne in postmenopausa che si sottopongono o siano sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, vi sia un aumento, da lieve a moderato, della probabilità di diagnosi di cancro mammario. Ciò può essere dovuto sia ad una diagnosi precoce nelle pazienti trattate, che ad un reale effetto della TOS, che alla combinazione di ambedue.

La probabilità di porre diagnosi di cancro mammario aumenta con la durata del trattamento e sembra ritornare al valore iniziale dopo cinque anni dalla sospensione della TOS. Il cancro mammario diagnosticato in pazienti che usino o abbiano usato recentemente TOS sembrerebbe di natura meno invasiva di quello trovato in donne non trattate.

Nelle donne di età compresa tra i cinquanta e i settanta anni, che non usano TOS, viene diagnosticato il cancro mammario a circa 45:1000 soggetti, con un aumento legato all'età. È stato stimato che nelle donne che fanno uso di TOS per almeno cinque anni, il numero di casi

supplementari di diagnosi di cancro mammario sarà tra 2:1000 e 12:1000 soggetti, ciò in relazione all'età in cui le pazienti iniziano il trattamento e alla durata dello stesso.

E' importante che il medico discuta l'aumento di probabilità di diagnosi di cancro mammario con la paziente candidata a terapia a lungo termine, valutandolo in relazione ai benefici della TOS.

Uso di Progeffik nella prevenzione del parto pretermine

In assenza di dati, la sicurezza a lungo termine dell'impiego di Progeffik nella prevenzione del parto pretermine non può essere stabilita, soprattutto per quanto riguarda gli effetti sui bambini (nel periodo post-natale e durante l'infanzia) nati da madri esposte a Progeffik (vedere paragrafo 4.2).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazioni

Il progesterone può causare amenorrea e galattorrea, interferendo con l'azione di bromocriptina. Non usare contemporaneamente.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Progeffik può essere usato in gravidanza, preferibilmente per via vaginale, e sotto controllo medico.

La somministrazione di progesterone micronizzato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può causare ittero colestatico malattie epato-cellulari.

Il progesterone viene escreto nel latte materno per cui se ne sconsiglia l'uso durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Poiché questo medicinale può causare sonnolenza e vertigini, è necessario essere cauti nella guida o nell'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La tabella mostra le principali reazioni avverse nei pazienti trattati con Progeffik raggruppati secondo la classificazione per sistemi e organi (SOCs).

<u>System Organ Class (SOC)</u>	
<u>Sistema nervoso</u>	Sonnolenza e vertigini***, cefalea**.
<u>Disordini della pelle e del tessuto sottocutaneo</u>	Reazioni della pelle (orticaria, rash cutaneo con o senza prurito)**, Cloasma**.
<u>Disordini dell'apparato riproduttivo e mammario</u>	Riduzione del ciclo mestruale o metrorragia*** Sanguinamento intermenstruale**, alterazioni del flusso mestruale**, amenorrea**, alterazione del muco cervicale **, dolore al seno **.
<u>Disordini psichiatrici</u>	Depressione**, Insonnia **, Nervosismo**.
<u>Disordini del metabolismo e della nutrizione</u>	Modifica del peso (aumento o riduzione) **.
<u>Disordini epatobiliari</u>	Ittero colestatico**.

*Sonnolenza e vertigini potrebbero verificarsi occasionalmente in alcuni pazienti dopo la somministrazione orale di Progeffik. In questo caso la dose dovrebbe essere ridotta o riadattata (per esempio, con una capsula da 200 mg o 2 capsule da 100 mg in un'unica somministrazione lontano

dai pasti prima di coricarsi per 12-14 giorni ogni ciclo). Si può anche impiegare la somministrazione vaginale.

**I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati a seguito di somministrazione di progestinici in generale.

***In questi casi si consiglia di posticipare di alcuni giorni l'inizio del trattamento (per esempio, iniziare il trattamento il 19° giorno del ciclo invece del 17° giorno).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio (che può manifestarsi con sonnolenza e vertigini, riduzione del ciclo mestruale o metrorragie) si consiglia di interrompere la somministrazione del farmaco ed istituire una terapia sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema genito-urinario e ormoni sessuali: progestinici codice ATC G03DA04.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Uso orale

*** Assorbimento**

Il progesterone micronizzato è assorbito nel tratto digerente. Il livello di progesterone nel plasma aumenta uniformemente durante la prima ora di trattamento e i valori plasmatici più elevati sono stati osservati dopo 1- 3 ore dall'assunzione.

Gli studi farmacocinetici condotti su volontari dimostrano che, dopo la somministrazione contemporanea di 2 capsule da 100 mg, il progesterone plasmatico aumenta fino ad un valore medio di 0,13 - 4,25 ng/ml dopo un'ora, di 11,75 ng/ml dopo 2 ore, di 8,37 ng/ml dopo 4 ore, di 2,00 ng/ml dopo 6 ore e di 1,64 ng/ml dopo 8 ore.

In considerazione del tempo di ritenzione di questo ormone nei tessuti, si ritiene necessario dividere la dose in due somministrazioni intervallate di circa 12 ore per garantire l'azione del farmaco nell'arco delle 24 ore.

Sia pur con delle modeste variazioni individuali, le caratteristiche farmacocinetiche di un individuo sono mantenute a distanza di molti mesi, permettendo in tal modo un buon adattamento individuale della posologia.

*** Metabolismo**

Nel plasma i principali metaboliti sono il 20 α -idrossi- Δ 4 α -pregnanolone e il 5 α diidroprogesterone.

Il 95% dei metaboliti è eliminato nelle urine in forma di glucuronoconiugati, principalmente il 3 α , 5 β pregnandiolo. I metaboliti plasmatici ed urinari sono simili a quelli trovati durante la secrezione fisiologica del corpo luteo.

Uso vaginale

*** Assorbimento**

L'assorbimento dopo l'introduzione vaginale del progesterone è rapido, come testimoniano gli elevati livelli plasmatici di progesterone raggiunti dopo 1 ora dall'applicazione.

La massima concentrazione plasmatica di progesterone, dopo somministrazione di 100 mg due volte al giorno, è raggiunta tra le 2 e le 6 ore dopo l'applicazione e rimane ad una concentrazione media di 9,7 ng/ml dopo le 24 ore, se somministrato alla dose di 100 mg due volte al giorno.

Questa posologia determina delle concentrazioni plasmatiche fisiologiche di progesterone all'equilibrio simili a quelle osservate nella fase luteinica di un normale ciclo ovulatorio.

Le deboli variazioni interindividuali dei livelli di progesterone permettono di prevedere le reazioni attese con una posologia standard.

A dosi giornaliere superiori a 200 mg, le concentrazioni di progesterone sono comparabili con quelle descritte nel primo trimestre di gravidanza.

*** Metabolismo**

La concentrazione plasmatica del 5 β -pregnanolone non aumenta.

L'eliminazione urinaria è principalmente osservata in forma di 3 α , 5 β pregnandiolo come è stato evidenziato dal progressivo aumento della sua concentrazione (fino ad ottenere una concentrazione massima di 142 ng/ml dopo 6 ore).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il progesterone è un ormone fisiologico, usato da molti anni in clinica in diverse forme farmaceutiche, ben documentato nella letteratura scientifica.

Non ci sono informazioni, derivanti dai dati preclinici, di rilevante importanza per il medico che non siano già state riportate nelle altre sezioni del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Capsule molli 100 e 200 mg:

Eccipienti: Olio di arachide, lecitina di soia (E322)

Componenti della capsula: Gelatina, glicerolo, titanio diossido (E171).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

100 mg Capsule molli: scatola contenente 30 capsule in blisters termosaldati (PVC/PVDC/Alluminio).

200 mg Capsule molli: scatola contenente 15 capsule in blister termosaldato (PVC/PVDC/Alluminio).

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EFFIK ITALIA SpA

Via Lincoln 7/A

20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 mg Capsule molli: AIC n° 035042011

200 mg Capsule molli: AIC n° 035042035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

100 mg Capsule molli: 07/2001

200 mg Capsule molli: 11/2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del