

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Utrogestan 200 mg mäkké vaginálne kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 200 mg (mikronizovaného) progesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: sójový lecitín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká vaginálna kapsula.

Oválne a svetložlté, mäkké kapsuly obsahujúce belavú, olejovú suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Utrogestan je liek indikovaný ženám na

- doplnenie progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie (*Assisted Reproductive Technology, ART*).
- prevenciu predčasného pôrodu u žien s jednopočetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice (krčok maternice ≤ 25 mm pri sonografickom vyšetrení v druhom trimestri) a/alebo ktoré majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na **doplnenie progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie** - odporúčaná dávka je 600 mg/deň, podávaná v troch rozdelených dávkach, jedna ráno, druhá napoludnie a tretia pred spaním. Liečba začína najneskôr na tretí deň po odbere oocytov. Ak bola gravidita potvrdená, v liečbe sa pokračuje najmenej do 7. týždňa gravidity, ale najneskôr do 12. týždňa gravidity.

Na **prevenciu predčasného pôrodu u žien s jednopočetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice a/alebo majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze** je odporúčaná dávka 200 mg/deň večer pred spaním približne od 20. do 34. týždňa gravidity. Informácie o spoločnom rozhodovaní, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Utrogestan sa nepoužíva v pediatrickej populácii.

Staršie pacientky

Utrogestan sa nepoužíva u starších žien.

Spôsob podávania

Vaginálne použitie.

Každá kapsula Utrogestanu sa musí zaviesť hlboko do vagíny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Žltáčka.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.
- Karcinóm prsníka alebo genitálií.
- Tromboflebitída.
- Tromboembolické poruchy.
- Cerebrálne krvácanie.
- Porfýria.
- Zamáknutý potrat.
- Predčasné pretrhnutie membrán (*Preterm prelabour rupture of membranes, PPRM*) (pozri časť 4.4).
- Alergia na arašidy alebo sóju (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia:

- Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby sa musí vykonať kompletne lekárske vyšetrenie.
- Utrogestan nie je vhodný ako antikoncepcia.
- V zriedkavých prípadoch môže použitie mikronizovaného progesterónu počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobiť vznik cholestázy gravidných alebo hepatocelulárneho ochorenia pečene.
- Liečba sa má po diagnostikovaní zamáknutého potratu ukončiť.

Preventívne opatrenia:

- Akékoľvek vaginálne krvácanie sa má vždy vyšetriť.

Upozornenie týkajúce sa doplnenia progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie:

Utrogestan sa má používať iba počas prvých troch mesiacov gravidity a musí sa podávať len vaginálne.

Opatrenia týkajúce sa prevencie predčasného pôrodu u žien s jednopočetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice a/alebo ktoré majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze:

Pred začatím liečby:

- Je potrebné s pacientkou prediskutovať dostupné možnosti a ich riziká a prínosy. Lekár a pacientka majú spoločne rozhodnúť o najvhodnejšej liečbe (pozri časť 5.1).
- Má sa vylúčiť predčasné pretrhnutie membrán (PPROM) (pozri časť 4.3). Ak počas liečby dôjde k pretrhnutiu membrán, ďalšia liečba Utrogestanom sa má ukončiť.

Utrogestan obsahuje sójový lecitín a môže vyvolať reakcie z precitlivosti (urtikariálny alebo anafylaktický šok u precitlivenejších pacientok). Keďže existuje možná súvislosť medzi alergiou na sóju a alergiou na arašidy, pacientky s alergiou na arašidy sa majú vyhnúť používaniu Utrogestanu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Utrogestan môže interferovať s účinkami bromokriptínu a môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu cyklosporínu. Utrogestan môže ovplyvniť výsledky laboratórných testov pečenevých a/alebo endokrinných funkcií.

Metabolizmus Utrogestanu urýchľujú lieky s obsahom rifamycínu (ako je rifampicín) a antibiotiká.

Metabolizmus progesterónu ľudskými pečeňovými mikrozómami inhiboval ketokonazol (IC50 <0,1 µmol/l). Ketokonazol je známy inhibítor cytochrómu P450 3A4. Tieto údaje naznačujú, že ketokonazol môže zvyšovať biologickú dostupnosť progesterónu. Klinický význam týchto zistení *in vitro* nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Prírodný progesterón sa môže podávať perorálne, vaginálne alebo intramuskulárne na liečbu deficitu v luteálnej fáze najmenej do 7. týždňa gravidity, ale najneskôr do 12. týždňa gravidity. Prírodný progesterón sa môže podávať aj vaginálne na prevenciu predčasného pôrodu, od 20. týždňa gravidity do 34. týždňa gravidity.

Gravidita

Nebola zistená žiadna súvislosť medzi používaním prirodzene sa vyskytujúceho progesterónu matkou na začiatku gravidity a malformáciami plodu.

Dojčenie

Utrogestan nie je indikovaný v období dojčenia.

Detekovateľné množstvá progesterónu prechádzajú do materského mlieka.

Fertilita

Keďže je tento liek indikovaný na podporu luteálnej insuficiencie u subfertilných alebo infertilných žien, nie je známy žiadny škodlivý účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Utrogestan má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Lokálna intolerancia (pálenie, svrbenie alebo olejovitý výtok) sa pozorovala v klinických štúdiách a bola publikovaná, ale výskyt je mimoriadne zriedkavý.

Pri odporúčanom používaní sa môže do 1 – 3 hodín po užití lieku objaviť prechodná únava alebo závrat.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po udelení registrácie

Ďalej uvedené informácie pochádzajú z početných skúseností vaginálneho podávania progesterónu po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky boli zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (TOS)	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie Vaginálny výtok
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit pálenia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania môžu zahŕňať somnolenciu, závrat, eufóriu alebo dysmenoreu. Liečbou je pozorovanie a v prípade potreby sa má poskytnúť symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény;
ATC kód: G03DA04

Mechanizmus účinku

Na **doplnenie progesterónu v luteálnej fáze** počas ART

Progesterón je prirodzený gestagén, hlavný a najdôležitejší hormón *corpus luteum* a placenty. Na endometrium pôsobí premenou proliferlačnej fázy na sekrečnú fázu. Utrogestan má všetky vlastnosti endogénneho progesterónu s indukciou úplného sekrečného endometria a najmä gestagénnych, antiestrogénnych, mierne antiandrogénnych a antiodosterónových účinkov.

Na prevenciu predčasného pôrodu

Progesterón je dôležitý počas gravidity pri udržiavaní inaktívneho stavu maternice obmedzením tvorby stimulačných prostaglandínov zodpovedných za kontrakcie maternice. Progesterón tiež obmedzuje uvoľňovanie matrixových metaloproteináz, ktoré môžu spôsobiť zánik bránky a zmäkčenie krčka maternice, a to inhibíciou expresie génov kódujúcich proteíny, súvisiacich s kontrakciou v myometriu (iónové kanály, receptory oxytocínu a prostaglandínu a vodivé spojenia).

Aj keď sa hladiny progesterónu v obehovom systéme matky počas týždňov pred pôrodom významne nemenia, začiatok pôrodu v normálnom termíne a predčasný pôrod súvisí s funkčným prerušením aktivity progesterónu na úrovni maternice.

Štúdie klinickej účinnosti/bezpečnosti

Metaanalýzou údajov jednotlivých účastníčok z randomizovaných kontrolovaných skúšaní (EPPPIC 2021) sa dospelo k záveru, že vaginálny progesterón znížil pôrod pred 34. týždňom gravidity u vysokorizikových jednopčetných gravidít. Skúšania u jednopčetných gravidít zahŕňali väčšinou ženy s predchádzajúcim spontánnym predčasným pôrodom alebo krátkym krčkom maternice. Predčasný pôrod pred 34. týždňom sa znížil u žien, ktoré dostávali progesterón vaginálne (deväť skúšaní, 3 769 žien; relatívne riziko [RR] 0,78; 95 % IS 0,68–0,90). Vzhľadom na zvýšené základné riziko bolo absolútne zníženie rizika väčšie u žien s krátkym krčkom maternice, a preto môže byť liečba pre tieto ženy najužitočnejšia. Pri spoločnom rozhodovaní u ženy s vysokorizikovou jednopčetnou graviditou sa má individuálne prediskutovať riziko, potenciálne prínosy, poškodenia a praktické možnosti intervencie. Liečba neselektovaných multifetálnych gravidít gestagénom nebola podporená dôkazmi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil rôznych dávok (napr. 300 mg oproti 600 mg) progesterónu podávaného do vagíny je nelineárny. Systémové koncentrácie progesterónu sú rovnaké pri rôznych dávkach v dôsledku lokálnych farmakokinetických procesov, ako je priama pasívna difúzia alebo transport cez lokálny krvný obeh alebo lymfatický obeh, vďaka čomu sa progesterón transportuje z vagíny do maternice.

Absorpcia

Mikronizovaný progesterón podaný do vagíny sa rýchlo absorbuje a stabilné plazmatické koncentrácie (4 – 12 ng/ml v závislosti od dennej dávky) a priemerná C_{max} okolo 8 hodín sa dosiahnu s menšími individuálnymi výkyvmi v porovnaní s perorálne užívaným liekom.

Pri dennej dávke 600 mg progesterónu podávanej do vagíny bola plazmatická koncentrácia progesterónu počas doby podávania stabilná, takže najvyššia priemerná koncentrácia bola 11,63 ng/ml.

Distribúcia

Mikronizovaný progesterón podávaný do vagíny prechádza prvým metabolickým cyklom v maternici, keď sa progesterón primárne alebo selektívne distribuuje do maternice, čo spôsobuje vyššie hladiny hormónov v maternici a okolitých tkanivách.

Progesterón sa transportuje lymfou a krvnými cievami a približne 96 % až 99 % progesterónu sa viaže na sérové proteíny, hlavne na sérový albumín (50 % - 54 %) a transkortín (43 % - 48 %).

Eliminácia

Podávaním progesterónu do vagíny sa dá vyhnúť metabolizmu prvého prechodu pečeňou, čo umožňuje, aby koncentrácie v plazme zostali dlhší čas vyššie.

95 % progesterónu sa vylučuje močom ako glykurokonjugované metabolity, hlavne 3-alfa, 5-beta - pregnándiolu (pregnandiol).

Biotransformácia

Progesterón sa metabolizuje v pečeni.

Perorálny progesterón sa vylučuje žľazkami a obličkami s polčasom 5 – 95 minút. Je detegovateľný v moči po 24 hodinách a malé množstvo (8 - 17 %) sa vylučuje stolicou.

Po vaginálnom podaní sú vzhľadom na nedostatok prvotného (first - pass) metabolizmu pozorovateľné veľmi nízke plazmatické hladiny pregnanolónu a 5- alfa-dihydroprogesterónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

rafinovaný slnečnicový olej
sójový lecitín

Plášť kapsuly:

želatína
glycerol
oxid titaničitý (E171)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek sa dodáva v PVC/hliníkových blistroch, nachádzajúcich sa v škatuľkách.
Veľkosť balenia: blisterové balenia s obsahom 15, 21, 45 alebo 90 mäkkých vaginálnych kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper
D02HE63 Co. Dublin
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0082/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18.03.2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022