

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Utrogestan 300 mg mäkké vaginálne kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 300 mg (mikronizovaného) progesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna kapsula obsahuje 3 mg sójového lecitínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká vaginálna kapsula.

Podlhovastá, žltkastá, mäkká, želatínová kapsula (približne 2,5 cm x 0,8 cm) obsahujúca belavú, olejovú suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Utrogestan je liek indikovaný dospelým ženám na suplementáciu luteálnej fázy počas cyklov asistovanej reprodukcie (*Assisted Reproductive Technology, ART*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len na vaginálne použitie.

Odporúčaná dávka je 600 mg/deň, podaná v dvoch rozdelených dávkach, jedna ráno a druhá pred spaním. Liečba sa začína najneskôr na tretí deň po dni odberu ovocytov a pokračuje najmenej do 7. týždňa gravidity a najneskôr do 12. týždňa gravidity alebo do začiatku menštruácie.

Pediatrická populácia

Utrogestan sa nepoužíva v pediatrickej populácii.

Staršie pacientky

Utrogestan sa nepoužíva u starších ľudí.

Spôsob podávania

Vaginálne použitie.

Každá kapsula Utrogestanu sa musí zaviesť hlboko do pošvy.

Jedna kapsula sa má zaviesť hlboko do pošvy ráno a druhá pred spaním.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Žltáčka
- Závažná porucha funkcie pečene
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy

- Karcinóm prsníka alebo genitálií
- Tromboflebitída
- Tromboembolické poruchy
- Cerebrálne krvácanie
- Porfýria
- Zadržaný potrat
- Alergia na orechy a sóju (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia:

Pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby sa musí vykonať komplexné lekárske vyšetrenie. Utrogestan sa má používať iba počas prvých troch mesiacov gravidity a musí sa podávať len vaginálne.

Utrogestan sa nemá používať ako antikoncepcia.

Utrogestan nie je určený na liečbu hroziaceho predčasného pôrodu.

Použitie mikronizovaného progesterónu počas druhého a tretieho trimestra gravidity môže mať za následok tehotenskú cholestázu alebo hepatocelulárne ochorenie pečene.

Počas liečby progesterónom môže byť narušená glukózová tolerancia, preto sa vyžaduje častejšie sledovanie pacientky. Progesterón súvisel so zvýšeným výskytom cukrovky 2. typu a môže byť potrebná úprava liečby u pacientiek s diabetom.

Po diagnostikovaní zamknutého potratu sa má liečba ukončiť.

Preventívne opatrenia:

Akékolvek vaginálne krvácanie je potrebné vždy vyšetriť.

Utrogestan obsahuje sójový lecitín a môže vyvolať reakcie z precitlivenosti (urtikariálnu reakciu a anafylaktický šok u hypersenzitívnych pacientok). Pretože existuje súvislosť medzi alergiou na sóju a alergiou na arašidy, pacientky s alergiou na arašidy nemajú používať Utrogestan (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Gestagény môžu ovplyvňovať glykemickú rovnováhu pri liečbe diabetu a súvisia so zvýšenou hladinou glykémie u diabetu 2. typu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetík u pacientok súčasne liečených gestagénmi (pozri časť 4.4).

Účinky progesterónu na iné lieky:

Progesterón môže:

- zosilniť alebo zoslabiť koagulačný účinok kumarínov a zabrániť koagulačnému účinku fenindiónu
- brániť metabolizmu cyklosporínu, čím sa zvyšuje plazmatická koncentrácia cyklosporínu a riziko toxicity
- zvýšiť plazmatickú koncentráciu tizanidínu
- interferovať s účinkom brómokriptínu
- zosilniť arytmiogenitu bupivakaínu
- zmeniť výsledky funkčných pečňových testov a/alebo testov endokrinného systému
- brániť oxidácii niektorých benzodiazepínových derivátov, ako sú diazepam, chlórdiazepoxid a alprazolam a indukovať glukuronidáciu oxazepamu a lorazepamu. Tieto synergické účinky pravdepodobne nie sú klinicky významné, pretože terapeutické spektrum benzodiazepínov je široké.

Interakcia iných liekov s progesterónom

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť metabolizmus progesterónu:

- perampanel alebo topiramát

- niektoré antibiotiká, ako napríklad ampicilín, amoxicilín a tetracyklíny, môžu znížiť plazmatickú koncentráciu steroidov, pretože tieto antibiotiká môžu mať vplyv na hydrolýzu steroidných konjugátov v čreve a na reabsorpciu nekonjugovaného steroidu. V takom prípade sa zníži koncentrácia aktívneho steroidu v čreve.
- rifampicín a rifabutín
- lieky na epilepsiu (okrem kyseliny valproovej): fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, eslikarbazepín, oxkarbazepín a primidón/rufinamid (indukciou oxidačného rozkladu)
- rastlinné lieky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný
- antiretrovirové lieky (blokátory proteáz): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- bosentan
- aprepitant.

Nasledujúce lieky môžu brániť metabolizmu progesterónu, čo spôsobí zvýšenú biologickú dostupnosť progesterónu:

- antimykotiká (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)
- imunosupresíva (takrolimus)
- statíny (atorvastatín, rosuvastatín)
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) (selegilín)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Na liečbu luteálnej insuficiencie sa môže podávať prirodzený progesterón perorálne, vaginálne alebo intramuskulárne najmenej do 7 týždňa gravidity a najneskôr do 12. týždňa gravidity.

Gravidita

Nebola zistená žiadna súvislosť medzi používaním prirodzeného 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 tento liek je 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 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách bola pozorovaná a publikovaná intolerancia v mieste podania (pálenie, svrbenie alebo olejovité výtoky), výskyt je však veľmi zriedkavý.

Pri používaní lieku podľa odporúčaní sa môže v priebehu 1 - 3 hodín po použití lieku vyskytnúť prechodná únava alebo závrat.

Hlásenia podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku

Nasledujúce informácie pochádzajú z skúseností získaných po registrácii vaginálne podávaného progesterónu.

Pri hodnotení nežiaducich účinkov sa používajú nasledujúce konvencie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia veľmi	Frekvencia neznáma
----------------------------	------------------	--------------------

	zriedkavá ($< 1/10\ 000$)	(nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému	Anafylaktické reakcie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Vaginálne krvácanie Vaginálny výtok

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

Progesterón je prirodzený endogénny hormón *corpus luteum* a je najdôležitejším hormónom *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 má najmä gestagénne, antiestrogénne, mierne antiandrogénne a antialdosterónové účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil rôznych dávok (napr. 300 mg oproti 600 mg) progesterónu podávaného do pošvy je nelineárny. Systémové koncentrácie progesterónu sú rovnaké pri rôznych dávkach v dôsledku lokálnych farmakodynamických procesov, ako je priama pasívna difúzia alebo transport lokálnym krvným alebo lymfatickým obehom, vďaka čomu progesterón prechádza z pošvy do matrice.

Absorpcia

Po vaginálnom podaní sa mikronizovaný progesterón rýchlo vstrebáva a dosahuje stabilné plazmatické hladiny (4 - 12 ng/ml v závislosti od dennej dávky) a priemerná C_{max} okolo značky 8 hodín sa dosiahne v porovnaní s perorálne užívaným liekom s menšími individuálnymi výkyvmi.

V klinických štúdiách s dennou, vaginálne podávanou, dávkou 300 mg progesterónu počas siedmich dní, boli plazmatické koncentrácie progesterónu stabilné počas celej doby podávania, takže priemerná koncentrácia bola konštantne nad 6 ng/ml a priemerná koncentrácia bola 8,03 ng/ml.

Pri dennej dávke vaginálne podávaného 600 mg progesterónu bola plazmatická koncentrácia progesterónu stabilná počas celej doby podávania, takže najvyššia priemerná koncentrácia bola 11,63 ng/ml. Podobne C_{max} bola vyššia pri dávkovaní 600 mg/deň v porovnaní s 300 mg/deň.

Distribúcia

Vaginálne podávaný, mikronizovaný progesterón prechádza prvým metabolickým cyklom v maternici, keď sa progesterón distribuuje primárne alebo selektívne do matrice, čo má za následok vyššie hladiny hormónov v maternici a okolitých tkanivách.

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

Eliminácia

Pri vaginálnom podaní progesterónu je možné vyhnúť sa metabolizmu prvého priechodu pečňou, čo umožní, aby plazmatické koncentrácie zostali dlhšiu dobu vyššie.

95% progesterónu sa vylučuje močom vo forme glukurokonjugovaných metabolitov, hlavne ako 3-alfa, 5-beta - pregnándiolu (pregnándiol).

Biotransformácia

Perorálne podaný progesterón sa vylučuje žľčným a obličkami s polčasom 5 – 95 minút. Po 24 hodinách je detegovateľný v moči a malé množstvo (8 – 17%) sa vylučuje stolicou.

Po vaginálnom podaní sú, vzhľadom na chýbajúci metabolizmus prvého priechodu, pozorovateľné nízke hladiny pregnenolónu 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:

slnečnicový olej, rafinovaný
sójový lecitín

Plášť kapsuly:

želatína
glycerol (E422)
oxid titaničitý (E171)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení: 15 dní pri uchovávaní pri teplote do 30 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Utrogestan 300 mg mäkké vaginálne kapsuly je balený v bielych HDPE fľašiach s obsahom 15 kapsúl s bielym skrutkovacím uzáverom z polypropylénu (PP), zapečatených striebornou fóliou.

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

56/0133/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023