

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Utrogestan 300 mg mehke vaginalne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 300 mg progesterona (mikroniziranega).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena kapsula vsebuje 3 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna kapsula, mehka

Podolgovata, rumenkasta, mehka, želatinska kapsula (velikosti približno 2,5 cm x 0,8 cm), ki vsebuje belkasto oljnato suspenzijo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Utrogestan je indicirano pri odraslih ženskah kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP; ART - Assisted Reproductive Technology).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za vaginalno uporabo.

Priporočeni odmerek je 600 mg/dan, ki se ga uporabi v dveh razdeljenih odmerkih, enega zjutraj in drugega zvečer pred spanjem. Zdravljenje se začne najkasneje tretji dan po dnevu prenosa jajčeca (OCR - Oocyte Retrieval) in se nadaljuje vsaj do 7. tedna nosečnosti in najpozneje do 12. tedna nosečnosti ali do začetka menstruacije.

Pediatrična populacija

Zdravilo Utrogestan ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Starejši bolniki

Zdravilo Utrogestan ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnicah.

Način uporabe

vaginalna uporaba

Kapsulo zdravila Utrogestan je treba vstaviti globoko v nožnico.

Eno kapsulo vstavite globoko v nožnico zjutraj, drugo pa zvečer pred spanjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- zlatenica,
- huda jetrna disfunkcija,
- nepojasnjena krvavitev iz nožnice,
- rak dojk ali spolovil,
- tromboflebitis,
- trombembolične motnje,
- možganska krvavitev,
- porfirija,
- zadržani splav (spontani splav brez simptomov krvavitve ali krčev),
- alergija na oreščke ali sojo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

Pred začetkom zdravljenja in redno med njim je treba opraviti popoln zdravniški pregled.

Zdravilo Utrogestan se sme uporabljati samo v prvih treh mesecih nosečnosti in samo vaginalno.

Zdravilo Utrogestan ni primerno za kontracepcijo.

Zdravilo Utrogestan ni namenjeno zdravljenju grozečega prezgodnjega poroda.

Uporaba mikroniziranega progesterona v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči gravidno holestazo ali hepatocelularno bolezen jeter.

Med zdravljenjem s progesteronom se lahko zmanjša toleranca za glukozo, zato je potrebno pogostejše spremljanje. Progesteron je bil povezan s povečanjem pojavnosti sladkorne bolezni tipa 2, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerek zdravila, ki ga bolnice uporabljajo za sladkorno bolezen.

Ob diagnozi zadržanega splava je treba zdravljenje prekiniti.

Previdnostni ukrepi:

Vsako krvavitev iz nožnice je treba raziskati.

Zdravilo Utrogestan vsebuje sojin lecitin in lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (urtikarijski in anafilaktični šok pri preobčutljivih bolnicah). Ker obstaja možnost povezave med alergijo na sojo in alergijo na arašide, se morajo bolnice z alergijo na arašide izogibati uporabi zdravila Utrogestan (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Progestogeni lahko vplivajo na ravnovesje zdravljenja sladkorne bolezni in so bili povezani s povečanjem pojavnosti sladkorne bolezni tipa 2. Pri bolnicah, ki se sočasno zdravijo s

progestogeni, bo morda treba prilagoditi odmere zdravila, ki ga uporabljajo za sladkorno bolezen (glejte poglavje 4.4).

Učinki, ki jih ima lahko progesteron na druga zdravila

Progesteron lahko:

- poveča ali oslabi koagulacijski učinek kumarinov in prepreči koagulacijski učinek fenindiona
- prepreči presnovo ciklosporina, kar poveča koncentracijo ciklosporina v plazmi in tveganje za toksičnost
- poveča koncentracijo tizanidina v plazmi
- moti učinek bromokriptina
- poveča aritmogenost bupivakaina
- spremeni rezultate testov delovanja jeter in/ali endokrinega sistema
- prepreči oksidacijo nekaterih derivatov benzodiazepina, kot so diazepam, klordiazepoksid in alprazolam, ter povzroči glukuronidacijo oksazepam in lorazepam. Ti sinergistični učinki verjetno niso klinično pomembni, ker je terapevtski spekter benzodiazepinov širok.

Učinki (interakcije) drugih zdravil na progesteron

Naslednja zdravila lahko povečajo presnovo progesterona:

- perampanel ali topiramat
- nekateri antibiotiki, kot so ampicilin, amoksisicilin in tetraciklini, lahko zmanjšajo koncentracijo steroidov v plazmi, ker lahko ti antibiotiki vplivajo na hidrolizo steroidnih konjugatov v črevesju in na reabsorpcijo nekonjugiranega steroida. Koncentracija aktivnega steroida v črevesju se bo v tem primeru zmanjšala.
- rifampicin in rifabutin
- zdravila za zdravljenje epilepsije (ne valprojska kislina): fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, okskarbazepin in primidon/rufinamid (z indukcijo oksidativnega razkroja)
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko
- protiretrovirusna zdravila (zaviralci proteaz): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- bosentan
- aprepitant

Naslednja zdravila lahko preprečijo presnovo progesterona, kar bo povzročilo povečanje biološke uporabnosti progesterona:

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)
- zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus)
- statini (atorvastatin, rosuvastatin)
- zaviralci monoaminooksidaz (MAO) (selegilin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Naravni progesteron se lahko daje peroralno, vaginalno ali intramuskularno za zdravljenje pomanjkanja v lutealni fazi menstruacijskega cikla do vsaj 7. tedna nosečnosti in najpozneje do 12. tedna nosečnosti.

Nosečnost

Med uporabo naravnega progesterona pri materi v zgodnji nosečnosti in malformacijami plodu niso našli povezav.

Dojenje

Zdravilo Utrogestan ni indicirano med dojenjem. V materino mleko prehajajo zaznavne količine progesterona.

Plodnost

Ker je to zdravilo indicirano kot podpora pri pomanjkanju v lutealni fazi pri slabo plodnih ali neplodnih ženskah, ni znanega škodljivega učinka na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Utrogestan ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah so opazili lokalno intoleranco (pekoč občutek, srbenje ali mastni izcedek), o kateri so poročali tudi v literaturi, vendar je incidenca izjemno redka.

Ob priporočeni uporabi se lahko v 1 do 3 urah po uporabi zdravila pojavi prehodna utrujenost ali omotica.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom: Spodnje informacije temeljijo na izkušnjah, pridobljenih po odobritvi progesterona za uporabo v nožnici.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	pogostnost zelo redka ($< 1/10.000$)	pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema	anafilaktične reakcije	
Bolezni kože in podkožja		pruritus
Motnje reprodukcije in dojk		vaginalna krvavitev vaginalni izcedek

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo somnolenco, omotico, evforijo ali dismenorejo. Zdravljenje vključuje opazovanje, po potrebi pa je treba uvesti simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, progestogeni

Oznaka ATC: G03DA04

Mehanizem delovanja

Progesteron je naravni endogeni hormon, ki ga izločajo rumenkaste žleze v jajčniku in je najpomembnejši hormon rumenega telesca in v posteljici. Deluje tako, da povzroči prehod endometrija iz proliferativne v sekretorno fazo. Zdravilo Utrogestan ima vse lastnosti endogenega progesterona, in sicer inducira endometrij do popolnoma sekretornega, še zlasti pa ima gestagene, antiestrogene, rahlo antiandrogene in antialdosteronske učinke.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil različnih odmerkov (npr. 300 mg v primerjavi s 600 mg) progesterona za uporabo v nožnici je nelinearen. Sistemske koncentracije progesterona so pri različnih odmerkih enake zaradi lokalnih farmakokinetičnih procesov, kot je direktna pasivna difuzija ali prenos z lokalnim krvnim obtokom ali limfnim obtokom, zaradi česar se progesteron prenese iz nožnice v maternico.

Absorpcija

Po vaginalni uporabi se bo mikronizirani progesteron hitro absorbiral in v plazmi dosegel stabilne koncentracije (v razponu 4–12 ng/ml, odvisno od dnevnega odmerka) in povprečno C_{max} po približno 8 urah, z manj individualnimi nihanjem v primerjavi s peroralno uporabljenim zdravilom.

V kliničnih študijah s 300 mg odmerkom progesterona, ki so ga v nožnico dajali vsak dan sedem dni, so bile koncentracije progesterona v plazmi ves čas uporabe stabilne, in sicer je bila povprečna koncentracija konstantno večja od 6 ng/ml, povprečna koncentracija pa je bila 8,03 ng/ml.

Pri 600 mg dnevnega odmerka progesterona, danega v nožnico, je bila koncentracija progesterona v plazmi tudi stabilna ves čas uporabe, in sicer je bila največja povprečna koncentracija 11,63 ng/ml. Prav tako je bila C_{max} večja pri odmerjanju 600 mg/dan v primerjavi s 300 mg/dan.

Porazdelitev

Mikronizirani progesteron, dan v nožnico, gre čez prvi presnovni cikel v maternici, ko se progesteron primarno ali selektivno porazdeli v maternico, kar povzroči višje ravni hormonov v maternici in bližnjih tkivih.

Progesteron se prenaša po limfnih in krvnih žilah, približno 96–99 % pa se ga veže na serumske beljakovine, predvsem na serumski albumin (50–54 %) in transkortin (43–48 %).

Izločanje

Z uporabo progesterona v nožnici se lahko izognemo presnovi prvega prehoda v jetrih, kar omogoča, da koncentracije v plazmi ostanejo dalj časa večje.

Z urinom se izloča 95 % progesterona v obliki glukuroniranih presnovkov, večinoma 3 α , 5 β –pregnandiola (pregnandiola).

Biotransformacija

Peroralno vzet progesteron se izloči skozi žolčnik in ledvice z razpolovnim časom 5 - 95 minut. Po 24 ur ga zaznamo v urinu, v blato pa se izloči majhna količina (8 – 17 %).

Po vaginalni uporabi je zaradi odsotnosti presnove prvega prehoda mogoče zaznati samo zelo nizke ravni pregnanolona in 5 α -dihidroprogesterona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

sončnično olje, rafinirano
sojin lecitin

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol (E422)
titanov dioksid (E171)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju: 15 dni. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mehke vaginalne kapsule zdravila Utrogestan so na voljo v vsebnikih iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebujejo 15 kapsul, z za otroke varno belo polipropilensko (PP) navojno zaporko in pečatom v srebrni barvi, ki se odtrga.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, IFSC
Dublin 1, D01 A9N3
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02588/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 5. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 1. 2025