

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Utrogestan 200 mg mehke vaginalne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 200 mg mikroniziranega progesterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: sojin lecitin

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna kapsula, mehka

Ovalne in rahlo rumene mehke kapsule, ki vsebujejo belkasto oljnato suspenzijo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Utrogestan je indicirano za ženske:

- kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP),
- za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat (≤ 25 mm izmerjeno z ultrazvokom v drugem trimesečju) in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo -

priporočeni odmerek je 600 mg/dan, ki se ga uporabi v treh razdeljenih odmerkih, enega zjutraj, enega sredi dneva in tretjega zvečer pred spanjem. Zdravljenje se začne najkasneje tretji dan po dnevu prenosa jajčeca (OCR - Oocyte Retrieval). Če je bila potrjena nosečnost, se zdravljenje nadaljuje vsaj do 7. tedna nosečnosti in ne več kot do 12. tedna nosečnosti.

Za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti je priporočeni odmerek 200 mg na dan zvečer pred spanjem od približno 20. do 34. tedna nosečnosti.

Za informacije o skupni odločitvi glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Zdravilo Utrogestan ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Starejši bolniki

Zdravilo Utrogestan ni primerno za uporabo pri starejših bolnicah.

Način uporabe:

vaginalno

Kapsulo zdravila Utrogestan je treba vstaviti globoko v nožnico.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- zlatenica,
- huda jetrna okvara,
- nediagnosticirana krvavitev iz nožnice,
- karcinom mlečnih žlez ali genitalnega trakta,
- tromboflebitis,
- trombembolične motnje,
- možganska krvavitev,
- porfirija,
- zadržani splav,
- prezgodnja ruptura membran (PPROM) (glejte poglavje 4.4),
- 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 ni primerno za kontracepcijo.
- V redkih primerih lahko uporaba mikroniziranega progesterona v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroči gravidno holestazo ali hepatocelularno bolezen jeter.
- Ob diagnozi zadržanega splava je treba zdravljenje prekiniti.

Previdnostni ukrepi:

- Vsako vaginalno krvavitev je treba vedno raziskati.

Opozorilo posebej za dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo:

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

Previdnostni ukrepi posebej za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti:

Pred začetkom zdravljenja:

- Z bolnico se je treba pogovoriti o tveganjih in koristih razpoložljivih zdravljenj. Zdravnik in bolnica morata sprejeti skupno odločitev, katero zdravljenje je najprimernejše (glejte poglavje 5.1).
- Izključiti je treba prezgodnjo rupturo membran (PPROM) (glejte poglavje 4.3). Če med zdravljenjem pride do rupture membran, je treba nadaljnje zdravljenje z zdravilom Utrogestan prekiniti.

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 bolniki z alergijo na arašide izogibati uporabi zdravila Utrogestan (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Utrogestan lahko moti učinke bromokriptina in lahko zviša plazemsko koncentracijo ciklosporina. Zdravilo Utrogestan lahko vpliva na rezultate laboratorijskih preiskav delovanja jeter in/ali endokrinih organov.

Rifamicinska zdravila (kot je rifampicin) in protibakterijske učinkovine pospešijo presnovo zdravila Utrogestan.

Presnovo progesterona v mikrosomih jeter pri človeku je zavrl ketokonazol ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketokonazol je znan zaviralec citokroma P450 3A4. Ti podatki kažejo, da ketokonazol lahko poveča biološko uporabnost progesterona. Klinični pomen izsledkov in vitro ni znan.

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. Naravni progesteron se lahko daje tudi vaginalno za preprečevanje prezgodnjega poroda od 20. tedna nosečnosti do 34. 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:

Spodaj navedeni podatki temeljijo na obsežnih izkušnjah po vaginalni uporabi progesterona v obdobju trženja.

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 (SOC)	pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni kože in podkožja	pruritus
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalna krvavitev vaginalni izcedek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pekoč občutek

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo zaspanost, 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

Dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo:

Progesteron je naravni progestogen, glavni hormon in najpomembnejši hormon rumenega telesca in posteljice. Deluje tako, da endometrij preide iz proliferativne v sekretorno fazo. Zdravilo Utrogestan ima vse lastnosti endogenega progesterona, in sicer indukcijo popolnoma sekretornega endometrija, zlasti pa gestagenih, antiestrogenih, rahlo antiandrogenih in antialdosteronskih učinkov.

Preprečevanje prezgodnjega poroda

Progesteron je med nosečnostjo pomemben za ohranjanje mirovanja maternice z omejevanjem nastajanja stimulativnih prostaglandinov, odgovornih za krčenje maternice. Progesteron prav tako omejuje sproščanje matričnih metaloproteinaz, ki lahko povzročijo odpiranje in mehčanje materničnega vratu, tako da zavira ekspresijo genov za s krčenjem povezanih beljakovin (ionski kanali, oksitocin in prostaglandinski receptorji ter presledkovni stiki) v miometriju.

Čeprav se ravni progesterona v materinem obtoku v tednih pred porodom ne spremenijo bistveno, je začetek poroda pravočasno in prezgodaj povezan s prenehanjem delovanja progesterona na ravni maternice.

Študije klinične učinkovitosti/varnosti

Metaanaliza podatkov posameznih udeleženk iz randomiziranih, nadzorovanih preskušanj (EPPPIC 2021) je pokazala, da je vaginalni progesteron zmanjšal število porodov pred 34 tednom gestacije pri visoko tveganih enoplodnih nosečnostih. Preskušanja pri enoplodnih nosečnostih so vključevala večinoma ženske s predhodnim spontanim prezgodnjim porodom ali kratkim materničnim vratom. Število prezgodnjih porodov pred 34. tednom se je zmanjšalo pri tistih ženskah, ki so prejemale vaginalni progesteron (devet preskušanj, 3769 žensk; relativno tveganje [RR] 0,78, 95 % CI 0,68–0,90). Glede na povečano osnovno tveganje je bilo absolutno zmanjšanje tveganja večje pri ženskah s kratkim materničnim vratom, zato bi bilo zdravljenje lahko najbolj koristno za te ženske. Pri skupnem odločanju z žensko z visoko tvegano enoplodno nosečnostjo se je treba pogovoriti o tveganjih, možnih koristih, škodi in praktičnosti intervencije. Zdravljenje neizbranih večplodnih nosečnosti s progestogenom ni bilo podprto z dokazi.

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 nihanji v primerjavi s peroralno uporabljenim zdravilom.

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.

Porazdelitev

Mikroniziran 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 (pregnandiol).

Biotransformacija

Progesteron se presnavlja v jetrih.

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 plazemske 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. FARMAKOLOŠKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

rafinirano sončnično olje
sojin lecitin

Ovojnica kapsule:

želatina

glicerol
titanov dioksid (E171)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatlah, ki vsebujejo pretisne omote iz PVC/aluminija.
Velikosti pakiranja: Pretisni omot, ki vsebuje 15, 21, 45 ali 90 kapsul.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/19/02588/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 5. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 9. 2024