

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 300 mg progesterona (mikroniziranog).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 3 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula za rodnicu, meka.

Ovalna, žućkasta, meka želatinska kapsula (približno 2,5 cm x 0,8 cm) koja sadrži bjelkastu uljnu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu indicirane su u žena kao nadopuna luteinskoj fazi tijekom ciklusa medicinski potpomognute oplodnje (ART od eng. *Assisted Reproductive Technology*).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za primjenu u rodnicu.

Preporučena doza iznosi 600 mg/dan, primijenjeno u dvije podijeljene doze, jedna ujutro i druga prije spavanja. Liječenje započinje najkasnije treći dan nakon vađenja oocita i nastavlja se najmanje do 7. tjedna trudnoće, ali ne dulje od dvanaestog tjedna trudnoće ili do početka menstruacije.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Utrogestan 300 mg mekih kapsula u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe

Nema relevantne primjene Utrogestan 300 mg mekih kapsula za rodnicu u starijih osoba.

Način primjene

U rodnicu.

Svaku kapsulu Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu treba umetnuti duboko u rodnicu.

Jednu kapsulu umetnite duboko u rodnicu ujutro, a drugu prije spavanja.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- žutica,
- teška disfunkcija jetre,
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje,
- karcinom dojke ili karcinom genitalnog trakta,
- tromboflebitis,
- tromboembolijski poremećaji,
- cerebralno krvarenje,
- porfirija,
- neostvareni pobačaj,
- alergija na orašaste plodove ili soju (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja:

Prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja mora se obaviti cjeloviti liječnički pregled.

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu se smiju koristiti samo tijekom prva tri mjeseca trudnoće i moraju se primjenjivati samo vaginalnim putem.

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu nisu prikladne kao sredstvo za kontracepciju.

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu nisu namijenjene za liječenje prijevremenog porođaja.

Primjena mikroniziranog progesterona tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može dovesti do razvoja gravidne kolestaze ili hepatocelularne bolesti jetre.

Tolerancija na glukozu može biti poremećena tijekom liječenja progesteronom, i nužno je češće praćenje. Progesteron je povezan s porastom dijabetesa tipa 2, te bi mogle biti potrebne prilagodbe u terapiji pacijenta koji se liječe od dijabetesa.

U slučaju dijagnosticiranja neostvarenog pobačaja liječenje treba prekinuti.

Mjere opreza:

Svako vaginalno krvarenje uvijek treba ispitati.

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu sadrže sojin lecitin i mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti (urtikarija i anafilaktički šok u preosjetljivih bolesnika). Budući da postoji moguća povezanost između alergije na soju i alergije na kikiriki, bolesnici s alergijom na kikiriki trebali bi izbjegavati primjenu Utrogestan 300 mg mekih kapsula za rodnicu (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Progestageni mogu utjecati na ravnotežu liječenja dijabetesa i povezani su s porastom dijabetesa tipa 2. Možda će trebati prilagoditi lijek za dijabetes kod bolesnika koji se liječe istodobno s progestagenima (vidjeti dio 4.4).

Učinci koje progesteron može imati na druge lijekove:

Progesteron može:

- pojačati ili oslabiti koagulacijski učinak kumarina i spriječiti koagulacijski učinak fenindiona,
- spriječiti metabolizam ciklosporina, što povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi i rizik od toksičnosti,
- povećati koncentraciju tizanidina u plazmi,
- ometati učinak bromokriptina,
- povećati aritmogenost bupivakaina,
- izmijeniti rezultate testova jetre i / ili endokrine funkcije,
- spriječiti oksidaciju nekih derivata benzodiazepina, poput diazepama, klordiazepoksida i alprazolama, te izazvati glukuronidaciju oksazepama i lorazepama. Ovi sinergijski učinci vjerojatno nisu klinički značajni, jer je terapijski spektar benzodiazepina širok.

Interakcija drugih lijekova na progesteron

Sljedeći lijekovi mogu pojačati metabolizam progesterona:

- perampanel ili topiramat,
- neki antibiotici, poput ampicilina, amoksicilina i tetraciklina, mogu smanjiti koncentraciju steroida u plazmi, jer ti antibiotici mogu utjecati na hidrolizu steroidnih konjugata u crijevima i na reapsorpciju nekonjugiranog steroida, i u tom slučaju koncentracija aktivnog steroida u crijevu bit će smanjena,
- rifampicin i rifabutin,
- lijekovi za epilepsiju (izuzev valproatne kiseline): fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, okskarbazepin i primidon/rufinamid (izazivanjem oksidativnog raspadanja),
- biljni lijekovi koji sadrže gospinu travu,
- antiretrovirusni lijekovi (blokatori proteaza): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir,
- bosentan,
- aprepitant.

Sljedeći lijekovi mogu spriječiti metabolizam progesterona, što će dovesti do povećanja bioraspoloživosti progesterona:

- lijekovi protiv gljivica (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol),
- imunosupresivi (takrolimus),
- statini (atorvastatin, rosuvastatin),
- inhibitori monoaminooksidaze (MAO) (selegilin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Prirodni se progesteron može davati oralno, vaginalno ili intramuskularno za liječenje lutealne deficijencije najmanje do 7. tjedna trudnoće, a najkasnije do 12. tjedna trudnoće.

Trudnoća

Nije pronađena nikakva povezanost između majčinog korištenja prirodnog progesterona u ranoj trudnoći i fetalne malformacije.

Dojenje

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu nisu indicirane tijekom dojenja. Detektibilne količine progesterona ulaze u majčino mlijeko.

Plodnost

Budući da je ovaj lijek indiciran kao potpora lutealnoj deficijenciji u subfertilnih ili neplodnih žena, nema štetnih poznatih učinaka na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Lokalna intolerancija (peckanje, svrbež ili masni iscjedak) primijećena je u kliničkim studijama i zabilježena je u publikacijama, ali je incidencija izuzetno rijetka.

Kada se koristi prema preporuci, u roku od 1 - 3 sata od uzimanja lijeka mogu se pojaviti prolazni umor ili omaglica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave nakon odobrenja

Niže navedene informacije temelje se na iskustvima nakon stavljanja u promet progesterona za primjenu u rodnicu.

Sljedeće nuspojave zabilježene su prema sljedećoj konvenciji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo rijetka učestalost ($< 1/10\ 000$)	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke reakcije	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Vaginalno krvarenje Vaginalni iscjedak

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti simptomi koji uključuju izrazitu pospanost, omaglicu, euforiju ili dismenoreju.

Bolesnicu je potrebno promatrati i, ako je potrebno, osigurati odgovarajuće simptomatske i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, progestageni, ATK
oznaka: G03DA04

Mehanizam djelovanja

Progesteron je prirodni endogeni hormon žutog tijela (lat. *corpus luteum*) i najvažniji je hormon žutog tijela i placente. Djeluje na endometrij pretvarajući proliferacijsku fazu u sekrecijsku fazu. Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnici imaju svojstva endogenog progesterona uz potpunu indukciju sekrecijske faze endometrija te posebno gestageni i antiestrogeni, odnosno blago antiandrogeni i antialdosteronski učinak.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil različitih doza (npr. 300 mg u odnosu na 600 mg) progesterona primijenjenog u rodnici je nelinearan. Sistemske koncentracije progesterona jednake su u različitim dozama zbog lokalnih farmakokinetičkih procesa, poput direktne pasivne difuzije ili transporta kroz lokalnu cirkulaciju krvi ili limfe, zbog čega će se progesteron transportirati iz rodnice u maternicu.

Apsorpcija

Mikronizirani progesteron primijenjen u rodnici brzo će se apsorbirati, a stabilne koncentracije u plazmi (4 -12 ng/ml, ovisno o dnevnoj dozi), i prosječni C_{max} oko 8 sati postiže se uz manje individualne fluktuacije u usporedbi s oralnim lijekom.

U kliničkim ispitivanjima s primijenjenom dozom progesterona od 300 mg dnevno u rodnici tijekom sedam dana, koncentracije progesterona u plazmi bile su stabilne tijekom vremena primjene, tako da je prosječna koncentracija bila stalno iznad 6 ng/ml, a prosječna koncentracija 8,03 ng/ml.

S 600 mg primijenjene dnevne doze progesterona u rodnici, koncentracija progesterona u plazmi također je bila stabilna tijekom vremena primjene, tako da je najviša prosječna koncentracija bila 11,63 ng/ml. Isto tako C_{max} je bio veći s doziranjem od 600 mg/dan u usporedbi s 300 mg/dan.

Distribucija

Mikronizirani progesteron primijenjen u rodnici prolazi kroz prvi metabolički ciklus u maternici, kada se progesteron primarno ili selektivno distribuira u maternici, uzrokujući višu razinu hormona u maternici i obližnjim tkivima.

Progesteron se transportira limfnim i krvnim žilama i približno 96 - 99% veže se na serumske proteine, ponajprije za serumski albumin (50 - 54%) i transkortin (43 - 48%).

Eliminacija

Primjenom progesterona u rodnicu, može se izbjeći metabolizam prvog prolaza kroz jetru, što omogućava da koncentracije u plazmi dulje ostaju veće.

Nakon primjene se 95% progesterona eliminira putem urina u obliku glukuronatom konjugiranog metabolita, uglavnom 3 α , 5 β -pregnanediola (pregnandiol).

Biotransformacija

Oralni se progesteron izlučuje putem žučnog mjehura i bubrega, s poluvremenom eliminacije od 5 - 95 minuta. Otkriva se u urinu nakon 24 sata, a mala količina (8 - 17%) izlučuje se u fecesu.

Nakon primjene u rodnicu zapažene su samo niske razine pregnanolona i 5 α -dihidroprogesterona u plazmi, zbog nedostatka metabolizma prvog prolaza.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

suncokretovo ulje, rafinirano
sojin lecitin

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol (E422)
titanijev dioksid (E171)
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otvaranja: 15 dana. Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Utrogestan 300 mg meke kapsule za rodnicu, pakirane su u bijele HDPE bočice s 15 kapsula, s bijelim polipropilenskim (PP) navojnim zatvaračem sigurnim za djecu i poderivom srebrnom zaštitom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-677297904

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2021.

Datum obnove odobrenja: 21. siječnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. siječnja 2025.