

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Utrogestan 100 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 100 mg progesterona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 1 mg sojinog lecitina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meke kapsule.

Kapsule za primjenu kroz usta i u rodnicu.

Okrugle i blago žute meke kapsule (promjera 8,6 mm), koje sadrže bjelkastu uljanu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Utrogestan 100 mg meke kapsule su indicirane samo u odraslih žena.

Primjena kroz usta

Poremećaji povezani s nedostatkom progesterona, posebice:

- neredovite menstruacije zbog poremećaja ili izostanka ovulacije
- za ublažavanje simptoma perimenopauze
- hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) za ublažavanje simptoma menopauze (kao dodatak estrogenskoj terapiji).

Primjena u rodnicu

- nadomjestak progesterona u insuficijenciji ovarija ili u žena bez funkcije ovarija u stanjima potpunog nedostatka progesterona (za vrijeme programa donacije jajnih stanica)
- nadopuna luteinskoj fazi tijekom ciklusa *in vitro* fertilizacije (IVF)
- nadopuna luteinskoj fazi tijekom spontanah ili induciranih ciklusa u slučaju smanjene plodnosti ili primarnog, odnosno sekundarnog poremećaja funkcije jajnika, posebice poremećaja ovulacije
- u slučaju prijetjećeg pobačaja ili sprečavanja opetovanih pobačaja zbog dokazane luteinske insuficijencije, sve do 12. tjedna trudnoće

4.2 Doziranje i način primjene

Treba uzeti u obzir preporučene doze i način primjene.

Doziranje

Odrasle bolesnice

Primjena kroz usta

Preporuča se uzimanje Utrogestan 100 mg mekih kapsula između obroka, a kod večernjih doza, najbolje prije spavanja.

U luteinskoj insuficijenciji (neredovite menstruacije, perimenopauza), preporučena dnevna doza iznosi:

- 2-3 kapsule (200 do 300 mg, podijeljeno u dvije doze – 1 kapsula ujutro i 1-2 kapsule uvečer prije spavanja) svaki dan tijekom 10 dana po ciklusu, obično od 17. do 26. dana ciklusa.

U hormonskom nadomjesnom liječenju (HNL) simptoma menopauze ne preporučuje se liječenje isključivo nadomjeskom estrogena (rizik od hiperplazije endometrija). Preporučuje se adjuktivna primjena progesterona u dozi:

- 2 kapsule (200 mg) tijekom 12 do 14 dana mjesečno ili zadnja dva tjedna menstrualnog ciklusa (sekvencijalno doziranje)

Nakon dvotjedne primjene, liječenje treba prekinuti. Krvarenje se može pojaviti tjedan dana nakon prekida terapije.

U slučaju neželjenih učinaka doziranjem kroz usta (npr. pospanost) i kontraindikacije zbog oštećenja jetre, može se upotrijebiti primjena u rodnicu za sve gore navedene indikacije (vidjeti dio 4.3 i dio 4.4.)

Primjena u rodnicu

Kapsulu treba uvesti duboko u rodnicu.

Za nadomjestak progesterona u slučaju potpune deficijencije (programi donacije jajnih stanica), preporučeno doziranje kao dodatak odgovarajućoj estrogenskoj terapiji:

- 1 kapsula (100 mg), primijenjena 13. i 14. dana ciklusa prijenosa, zatim
- 2 kapsule (200 mg) dnevno, od 15. do 25. dana ciklusa, podijeljeno u dvije doze (1 kapsula ujutro i 1 kapsula uvečer), zatim
- od 26. dana u slučaju potvrđene trudnoće dnevna se doza povećava za 1 kapsulu (100 mg) dnevno svaki tjedan, do najviše 6 kapsula (600 mg) podijeljeno u tri pojedinačne doze.

Tu dnevnu dozu potrebno je nastaviti uzimati 60 dana, do dvanaestog tjedna trudnoće.

Dodatak luteinskoj fazi tijekom ciklusa in vitro fertilizacije (IVF):

Preporučena dnevna doza iznosi 4 do 6 kapsula (400 – 600 mg) svaki dan, počevši od dana primjene injekcije HCG (korionskog gonadotropina) sve do dvanaestog tjedna trudnoće.

Dodatak luteinskoj fazi tijekom spontanih ili induciranih ciklusa, u slučajevima hipofertilnosti, primarnog ili sekundarnog steriliteta, posebice zbog poremećaja ovulacije:

Preporučena dnevna doza iznosi 2 do 3 kapsule (200 do 300 mg) podijeljeno u dvije doze, od 17. dana ciklusa tijekom 10 dana. U slučaju amenoreje i potvrđene trudnoće, liječenje se mora ponoviti, što je ranije moguće.

Sprječavanje pobačaja zbog luteinske insuficijencije:

Preporučena dnevna doza iznosi 2 do 4 kapsule (200 do 400 mg), podijeljeno u dvije doze, svaki dan sve do 12. tjedna trudnoće.

Pedijatrijska populacija

Utrogestan 100 mg meke kapsule nisu namijenjene za primjenu u djece i adolescenata.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- trudnoća (osim primjene u rodnicu tijekom prvog trimestra trudnoće – vidjeti dio 4.2, 4.4. i 4.6)
- dojenje
- nerazjašnjeno vaginalno krvarenje
- karcinom dojke (sadašnji, suspektni ili u anamnezi)
- venski tromboembolijski incident (akutni ili u anamnezi)
- aktivna ili recentna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda)
- trombofilni poremećaji
- porfirija
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi ukoliko nije došlo do normalizacije nalaza kontraindikacija su za primjenu lijeka kroz usta.

Kada se primjenjuje s estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju (HNL) žena u menopauzi, primjenjivo je i sljedeće:

- neliječena hiperplazija endometrija
- dijagnosticirani maligni tumori ovisni o estrogenu ili sumnja na njih (npr. karcinom endometrija)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Utrogestan 100 mg meke kapsule nisu kontraceptiv i nemaju kontracepcijski učinak kada se liječenje provodi u skladu s preporukama. Utrogestan 100 mg meke kapsule treba koristiti samo za indikacije navedene u dijelu 4.1.

Više od polovice ranih spontanih pobačaja nastaje zbog genetskih poremećaja. Nadalje, infekcije ili mehanički poremećaji mogu izazvati spontani pobačaj.

Primjenu progesterona valja ograničiti na slučajeve deficijencije žutog tijela.

Liječenje treba prekinuti nakon dijagnoze zadržanog pobačaja.

Utrogestan 100 mg meke kapsule se smiju uzimati samo u prvom trimestru trudnoće i to samo primjenom u rodnicu.

Njegova primjena u drugom ili trećem trimestru trudnoće može dovesti do razvoja kolestaze u trudnoći (vidjeti dio 4.6.).

Utrogestan 100 mg meke kapsule nisu prikladna terapija kod prijetećeg prijevremenog poroda.

Utrogestan 100 mg meke kapsule sadrže sojin lecitin:

Utrogestan 100 mg kapsule sadrže sojin lecitin i mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti (urtikarija i anafilaktički šok u preosjetljivih bolesnica).

Bolesnice s poznatom alergijom na kikiriki imaju povećan rizik od razvoja ozbiljnih alergijskih reakcija na preparate koji sadrže soju (vidjeti dio 4.3).

Kada se Utrogestan 100 mg meke kapsule koriste u kombinaciji s estrogenima u žena u menopauzi za hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), vrijede sljedeća upozorenja mjere opreza:

- U liječenju simptoma postmenopauze, HNL treba uvoditi samo za simptome koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim je slučajevima potrebno najmanje jednom godišnje napraviti pažljivu procjenu rizika i koristi, a HNL se smije nastaviti samo dok korist nadmašuje rizik.
- Dokazi o rizicima povezanim s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Ipak, zbog niskog apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene mogao bi biti povoljniji nego za starije žene.

Liječnički pregled/praćenje:

Prije započinjanja ili ponovnog uvođenja HNL-a potrebno je uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku medicinsku anamnezu. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjelice i dojki) treba obaviti vodeći se tom anamnezom, kao i kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučaju se povremeni pregledi, a njihovu učestalost i narav treba prilagoditi svakoj pojedinoj ženi. Ženama treba savjetovati koje promjene na dojkama moraju prijaviti svome liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti odlomak „Karcinom dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće tehnike oslikavanja poput mamografije, treba provoditi u skladu s trenutno prihvaćenom praksom probira, prilagođenom kliničkim potrebama svake pojedine žene.

Stanja koja zahtijevaju nadzor:

Ako je bilo koje od sljedećih stanja trenutno prisutno, ako je nastupilo ranije i/ili ako se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu je potrebno pažljivo nadzirati. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom HNL-a, osobito:

- lejomiom (fibroidi maternice) ili endometrijoza
- faktori rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- faktori rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. karcinom dojke u srodnika prvog stupnja
- hipertenzija
- jetreni poremećaji (npr. adenom jetre)
- šećerna bolest uz zahvaćenost krvnih žila ili bez nje
- kolelitijaza
- migrena ili (teška) glavobolja
- sistemski eritemski lupus
- hiperplazija endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Razlozi za hitan prekid terapije HNL-om:

Terapija se mora prekinuti ako se utvrdi postojanje kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje jetrene funkcije
- značajan porast krvnog tlaka
- novonastala glavobolja migrenskog tipa
- trudnoća

Hiperplazija i karcinom endometrija

Kada se estrogen primjenjuje kao monoterapija tijekom dugotrajnih razdoblja u žena s očuvanom maternicom, postoji povećani rizik od hiperplazije i karcinoma endometrija. Prijavljen je 2-12 puta veći rizik od razvoja karcinoma endometrija među ženama koje uzimaju samo estrogen u odnosu na žene koje ga ne uzimaju, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena (vidjeti dio 4.8). Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povišen još najmanje 10 godina.

Dodatna primjena progestagena tijekom najmanje 12 dana u mjesecu/28-dnevnom ciklusu ili kontinuirana kombinirana estrogensko-progestagenska terapija u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji sprječava dodatni rizik vezan uz primjenu samo estrogenskog HNL-a.

Tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja mogu nastupiti probojno i točkasto krvarenje. Ako se probojno ili točkasto krvarenje pojave nakon što terapija već neko vrijeme traje ili ako se nastave nakon prekida liječenja, treba istražiti njihov uzrok, što može uključivati biopsiju endometrija zbog isključivanja malignih bolesti endometrija.

Karcinom dojke

Sveukupni dokazi pokazuju povećani rizik od karcinoma dojke u žena koje uzimaju kombinirano estrogensko-progestagensko, ili samo estrogensko HNL, a taj rizik ovisi o trajanju HNL-a.

Kombinirana estrogensko-progestagenska terapija

Randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje WHI (engl. *Women's Health Initiative Study*) i metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećani rizik od karcinoma dojke u žena koje uzimaju kombinirano estrogensko-progestagensko HNL, a koji postaje primjetan nakon približno 3 (1-4) godine (vidjeti dio 4.8).

Hormonsko nadomjesno liječenje samo estrogenom

WHI ispitivanje ne ukazuje na povišen rizik od karcinoma dojke u histerektomiranih žena koje su uzimale samo estrogen u HNL-u. U opservacijskim studijama uglavnom je prijavljiv mali porast rizika od dijagnosticiranja karcinoma dojke koji je bitno niži u odnosu na rizik nađen u korisnicima kombiniranog estrogensko-progestagenskog hormonskog nadomjesnog liječenja.

Rezultati velike metaanalize pokazali su da će se nakon prekida terapije dodatni rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao više od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina.

HNL, osobito kombinacija estrogena i progestagena, povećava gustoću mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje karcinoma dojke.

Karcinom jajnika

Karcinom jajnika je mnogo rjeđi od karcinoma dojke. Epidemiološki dokazi iz velikih meta analiza ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju samo terapiju estrogenom ili kombinirano HNL s estrogenom i progestogenom, što postaje vidljivo u roku od 5 godina od početka primjene i smanjuje se tijekom vremena nakon prestanka primjene. Neka ispitivanja, uključujući ispitivanje WHI, ukazuju da bi primjena kombiniranog HNL-a mogla biti povezana sa sličnim ili nešto nižim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL se povezuje s 1,3 – 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), npr. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Nastup takvog događaja vjerojatniji je tijekom prve godine primjene HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijским stanjima imaju povećan rizik od VTE-a, a HNL bi moglo dodatno povećati taj rizik. HNL je stoga kontraindicirano u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veći kirurški zahvat, dugotrajnu imobilizaciju, pretilost (ITM > 30 kg/m²), trudnoću/poslijeporođajno razdoblje, sistemski eritemski lupus i karcinom. Nema suglasja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE-u.

Kod svih bolesnica nakon kirurškog zahvata, potrebno je razmotriti provedbu profilaktičkih mjera za sprječavanje VTE-a. Ako će nakon elektivnog kirurškog zahvata uslijediti dugotrajna imobilizacija,

preporučuje se privremeno prekinuti HNL 4 – 6 tjedana prije zahvata. Liječenje se ne smije ponovno započeti sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je u mlađoj dobi imao trombozu, može se ponuditi probir nakon pažljiva savjetovanja o njegovim ograničenjima (probirom se prepoznaje samo dio trombofilijских poremećaja).

Ako se utvrdi trombofilijски poremećaj koji se razlikuje od onoga dijagnosticiranog kod člana obitelji koji je imao trombozu ili ako je poremećaj 'težak' (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), HNL je kontraindicirano.

U žena koje već uzimaju kroničnu antikoagulantnu terapiju potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika HNL-a.

Ako se VTE razvije nakon početka liječenja, lijek se mora prestati primjenjivati. Bolesnice treba uputiti da se odmah obrate svom liječniku ako primijete mogući simptom tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Bolest koronarnih arterija

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima nije dokazana zaštita od infarkta miokarda u žena s postojećom bolešću koronarnih arterija ili bez nje, koje su primjenjivale kombinirano estrogensko-progestagensko ili samo estrogensko HNL.

Kombinirana estrogensko-progestagenska terapija:

Relativni rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan tijekom primjene kombiniranog estrogensko-progestagenskog HNL-a. Budući da početni apsolutni rizik od bolesti koronarnih arterija uvelike ovisi o dobi, broj dodatnih slučajeva zbog primjene estrogena + progestagena u zdravih žena blizu menopauze vrlo je malen, ali će se povećati s porastom dobi.

Hormonsko nadomjesno liječenje samo estrogenom

Podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja ne ukazuju na povišeni rizik od bolesti koronarnih arterija u histerektomiranih žena koje su koristile samo estrogensko HNL.

Ishemijski moždani udar

Kombinirano estrogensko-progestagensko i samo estrogensko HNL povezuje se s do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja s dobi niti s vremenom od ulaska u menopauzu. Međutim, budući da početni rizik od moždanog udara uvelike ovisi o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primjenjuju HNL povećavat će se s porastom dobi (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Estrogeni mogu dovesti do zadržavanja tekućine, stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnice sa srčanim ili bubrežnim poremećajima.

Egzogeni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje određeni dokazi povećanog rizika od vjerojatne demencije u žena koje počnu primjenjivati kontinuirano kombinirano HNL ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina. Žene kojima je dijagnosticirana hipertrigliceridemija treba pomno nadzirati tijekom liječenja estrogenima ili hormonskog nadomjesnog liječenja jer su zabilježeni rijetki slučajevi značajnog porasta triglicerida u plazmi i posljedičnog pankreatitisa uzrokovani terapijom estrogenima.

Estrogeni povećavaju razinu globulina koji veže tiroksin (engl. *thyroxin binding globulin, TBG*), što dovodi do porasta cirkulirajućih tiroidnih hormona, mjereno razinama vezanog joda (engl. *protein-bound iodine, PBI*), tetrajodotironina (T4; izmjenjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili

trijodtironina (T3; izmjereno radioimunološkim testom). Unos smole T3 je smanjen, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezujući proteini u serumu također mogu biti povišeni, npr. globulin koji veže kortikoide (engl. *corticoid binding globulin, CBG*) i globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin, SHBG*), što može dovesti do porasta cirkulirajućih kortikosteroida i spolnih hormona. Koncentracije slobodnih i biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Razine drugih plazmatskih proteina mogu biti povišene (supstrat angiotenzin/renina, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Porast razine ALT

Tijekom kliničkih ispitivanja s pacijentima koji su liječeni od infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kombiniranim režimom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa i bez dasabuvira, povišenja ALT veća od 5 puta iznad gornje granice normale (ULN) bila su značajno češća u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol (kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi). Dodatno, također u bolesnika liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom, uočeno je povišenje ALT kod žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi. Žene koje koriste lijekove koji sadrže estrogene osim etinilestradiola, kao što je estradiol, imale su stopu povišenja ALT sličnu onima koje nisu primale estrogene; međutim, zbog ograničenog broja žena koje su uzimale ove druge estrogene, potreban je oprez kod istodobne primjene s kombiniranim režimom lijekova ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ili bez dasabuvira te također s režimom glekaprevir/pibrentasvir.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Induktori enzima

Metabolizam progestagena može se povećati istodobnom primjenom tvari za koje je poznato da potiču enzime koji metaboliziraju lijekove; posebno enzime citokroma P450, poput antikonvulziva (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivnih lijekova (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori, pokazuju inducirajuća svojstva kada se koriste istodobno sa steroidnim hormonima.

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam progesterona.

Klinički se pojačan metabolizam progestagena može očitovati smanjenjem učinka liječenja i promjenom u obrascima krvarenja.

Inhibitori enzima

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP450-3A4 mogu povećati bioraspoloživost progesterona.

Imunosupresivi

Progesteron može povećati koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Hitni kontraceptivi

Obzirom na mehanizam djelovanja i visoki afinitet za vezanje na receptore za progesteron, ulipristalacetat može utjecati na djelovanje lijekova koji sadrže progestagene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena Utrogestan 100 mg mekih kapsula kroz usta kontraindicirana je u trudnoći (vidjeti dio 4.2, 4.3. i 4.4.).

Ako žena zatrudni tijekom primjene Utrogestan 100 mg mekih kapsula kroz usta, liječenje se mora odmah prekinuti.

Ako postoji indikacija (vidjeti dio 4.1.), Utrogestan 100 mg meke kapsule se smiju primjenjivati samo u rodnicu i samo tijekom prvih 12 tjedana trudnoće (vidjeti dio 4.2., 4.3. i 4.4.).

Primjena Utrogestan 100 mg mekih kapsula (kroz usta ili u rodnicu) u drugom ili trećem trimestru trudnoće može dovesti do razvoja kolestaze u trudnoći.

Podaci o velikom broju izloženih trudnica iz kliničke prakse ne ukazuju na štetne učinke na plod kada se progesteron primjenjivao u rodnicu. Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja koji se odnose na nehotično izlaganje ploda kombinaciji estrogena i progestagena ne ukazuju na teratogene ili toksične učinke na plod.

Dojenje

Tijekom liječenja Utrogestan 100 mg mekim kapsulama, dojenje treba prekinuti. U majčino se mlijeko izlučuje mjerljiva količina progesterona.

Plodnost

Nije primjenjivo.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena ovog lijeka kroz usta može uzrokovati pospanost ili vrtoglavicu, pa je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima. Uzimanjem kapsula navečer prije spavanja mogu se smanjiti navedeni učinci tijekom dana. Primjena u rodnicu je alternativa primjeni kroz usta u slučaju nuspojava poput npr. omamljenosti ili pospanosti.

4.8 Nuspojave

Primjena kroz usta

Podaci prikazani u nastavku temelje se na iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, a odnose se na primjenu progesterona kroz usta.

Nuspojave su rangirane prema učestalosti primjenom sljedeće konvencije: 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 ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave $\geq 1/100$, $< 1/10$	Manje česte nuspojave $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Rijetke nuspojave $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Vrlo rijetke $\leq 1/10\ 000$	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Tromboembolijski poremećaji	
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktičke reakcije Alergijske kožne reakcije ili urtikarija	
Poremećaji metabolizma i prehrane				Promjena tolerancije glukoze	
Psijijatrijski poremećaji				Depresija Promjene libida	

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave $\geq 1/100, < 1/10$	Manje česte nuspojave $\geq 1/1000, < 1/100$	Rijetke nuspojave $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Vrlo rijetke $\leq 1/10\ 000$	Nepoznata učestalost
Krvožilni poremećaji				Zadržavanje tekućine Nastanak edema	
Poremećaji probavnog sustava				Privremena mučnina Bol u abdomenu Gubitak apetita	
Poremećaji jetre i žuči				Žutica ili problemi s jetrom	
Poremećaji živčanog sustava				Glavobolja Omaglica Somnolencija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Amenoreja Probojno krvarenje Nepravilno prijelomno krvarenje Osjetljive dojke Hirzutizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Umor	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Akne Gubitak kose Generalizirani svrbež Kloazma Melazma	

Primjena u rodnicu

Podaci navedeni u nastavku temelje se na iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, a odnose se na primjenu progesterona u rodnicu.

Nuspojave su rangirane prema učestalosti primjenom sljedeće konvencije: 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 ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave ≥ 1/100, < 1/10	Manje česte nuspojave ≥ 1/1000, < 1/100	Rijetke nuspojave ≥ 1/10 000, < 1/1000	Vrlo rijetke ≤ 1/10 000	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Pruritus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					Vaginalno krvarenje Vaginalni iscjedak
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					Osjećaj pečenja

Tijekom kliničkih ispitivanja pri primjeni lijeka u rodnicu u preporučenim dozama nisu zabilježene sistemske nuspojave poput somnolencije ili omamljenosti.

Opis odabranih nuspojava:

Katkada se mogu pojaviti pospanost ili vrtoglavica 1 do 3 sata nakon primjene Utrogestan 100 mg mekih kapsula kroz usta. U tim slučajevima treba razmotriti smanjenje pojedinačne doze ili prijeći na primjenu kapsula u rodnicu, a ako se Utrogestan 100 mg meke kapsule primjenjuju u sklopu HNL-a, mogu se uzimati 2 kapsule jednokratno uvečer tijekom 12-14 dana.

Mogu se javiti i promjene kod menstrualnog krvarenja ili skraćeni ciklus: preporuča se liječenje početi kasnije u ciklusu (primjerice liječenje početi 19. dana ciklusa umjesto 17.).

Sljedeći rizici odnose se na primjenu **sistemskog liječenja estrogenom/progesteronom (HNL)**:

Rizik od karcinoma dojki

- Prijavljen je dvostruko veći rizik od karcinoma dojki u žena koje su uzimale kombiniranu terapiju estrogenima i progestagenima dulje od 5 godina
- Povećani rizik u žena koje uzimaju samo estrogensku terapiju niži je nego onaj uočen u korisnica kombinacija estrogena i progestagena.
- Stupanj rizika ovisi o trajanju primjene (vidjeti dio 4.4).
- U nastavku su prikazane procjene apsolutnog rizika na temelju rezultata najvećeg randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja (ispitivanje WHI) i najveće metaanalize prospektivnih epidemioloških ispitivanja

Najveća metaanaliza prospektivnih epidemioloških ispitivanja - procijenjeni dodatni rizik od karcinoma dojke nakon 5 godina primjene kod žena s indeksom tjelesne mase (ITM) 27 kg/m²

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikada nisu koristile HNL tijekom 5-godišnjeg razdoblja (50-54 godine)*	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL-a nakon 5 godina

HNL samo s estrogenom			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinacija estrogena i progestagena			
50	13,3	1,6	8,0
*Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. u žena s ITM-om od 27 kg/m ² uzeto iz bazalne stope incidencije u razvijenim zemljama Napomena: Budući da se osnovna incidencija karcinoma dojke razlikuje između zemalja EU, broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke proporcionalno će se mijenjati.			

Procijenjeni dodatni rizik od karcinoma dojke nakon 10 godina primjene u žena s ITM-om od 27 kg/m²

Dob na početku HNL-a (u godinama)	Incidencija na 1000 žena koje nikad nisu koristile HNL tijekom 10 godina (50 - 59 godina) *	Omjer rizika	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL-a, nakon 10 godina
HNL samo s estrogenom			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinacija estrogena i progestagena			
50	26,6	1,8	20,8
*Prema stopama osnovne incidencije u Engleskoj 2015. kod žena s ITM-om od 27 kg/m ² Napomena: Budući da se osnovna incidencija karcinoma dojke razlikuje u zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva karcinoma dojke također će se proporcionalno mijenjati.			

Ispitivanja WHI u SAD-u - dodatni rizik od karcinoma dojke nakon 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina (95 % CI)
Samo konjugirani konjski estrogen (KKE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
KKE + medroksiprogesteronacetat (estrogen i progestagen)‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
*WHI ispitivanje u žena bez maternice koje nije pokazalo povećani rizik od karcinoma dojke ‡Kad je analiza bila ograničena na žene koje nisu primjenjivale HNL prije ispitivanja, nije uočen povećani rizik tijekom prvih 5 godina liječenja: nakon 5 godina rizik je bio veći nego kod žena koje nisu primjenjivale HNL.			

Rizik od karcinoma endometrija

Žene u postmenopauzi koje imaju maternicu

Rizik od karcinoma endometrija je oko 5 na svakih 1000 žena s maternicom koje ne primjenjuju HNL.

Kod žena koje imaju maternicu uporaba HNL-a koji sadrži samo estrogen se ne preporučuje jer povećava rizik od karcinoma endometrija (vidjeti dio 4.4).

Ovisno o trajanju primjene samo estrogena i o dozi estrogena, povećanje rizika od karcinoma endometrija u epidemiološkim se ispitivanjima kretalo u rasponu od 5 do 55 dodatnih slučajeva dijagnosticiranih na svakih 1000 žena u dobi od 50 do 65 godina.

Dodavanje progestagena liječenju samo estrogenom tijekom najmanje 12 dana po ciklusu može prevenirati ovaj povećani rizik. U ispitivanju *Million Women Study* (MWS), primjena kombiniranog HNL-a (kontinuiranog ili sekvencijskog) tijekom 5 godina nije povećala rizik od karcinoma endometrija (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Karcinom jajnika

Primjena samo estrogena ili kombinacije estrogena i progestagena kao HNL-a povezana je s blagim povećanjem rizika od razvoja karcinoma jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološka ispitivanja pokazala je povećani rizik od karcinoma jajnika kod žena koje uzimaju HNL u usporedbi sa ženama koje nikada nisu uzimale HNL (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Za žene u dobi od 50 do 54 godina koje 5 godina uzimaju HNL, to rezultira s oko jednim dodatnim slučajem karcinoma jajnika na 2000 korisnica. Kod žena u dobi od 50 do 54 koje ne uzimaju HNL, karcinom jajnika biti će dijagnosticiran kod oko 2 od 2000 žena tijekom razdoblja od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezan s 1,3-3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvih događaja je vjerojatnija u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u nastavku:

Ispitivanja WHI - dodatni rizik od VTE tijekom petogodišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo grupi tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a
Samo oralni estrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oralna kombinacija estrogena i progestagena			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
<i>*Ispitivanja u žena koje nemaju maternicu</i>			

Rizik od bolesti koronarnih arterija

- Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u korisnica kombiniranog estrogeno-progestagenskog HNL-a starijih od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

- Primjena samo estrogena ili kombinacije estrogena i progestagena povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom HNL-a.
- Relativni rizik ne ovisi o dobi niti o trajanju primjene, no budući da početni rizik značajno ovisi o dobi, ukupni rizik od moždanog udara kod žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (pogledajte dio 4.4.).

Kombinirana ispitivanja WHI - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom petogodišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo grupi tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNL-a tijekom 5 godina
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
<i>*nije učinjena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.</i>			

Sljedeće nuspojave također su prijavljene u vezi sa sistemskim liječenjem estrogenom/progestagenom:

- Bolest žučnog mjehura
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma/melazma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskularna purpura
- Vjerojatna demencija u dobi iznad 65 godina (vidjeti dio 4.4)

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

Progesteron ima nisku toksičnost. U slučaju predoziranja mogu se pojaviti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje, pospanost i omaglica, koji se mogu simptomatski liječiti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progestageni, ATK oznaka: G03DA04.

Utrogestan 100 mg meke kapsule sadrže hormon – prirodni progesteron. Ima gestagena, antiestrogena, blaga androgena i antialdosteronska svojstva.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primjena kroz usta

Apsorpcija

Mikronizirani progesteron apsorbira se u probavnom sustavu. U prvom satu terapije razina progesterona u plazmi raste i najviša je zabilježena 1 do 3 sata nakon primjene.

Farmakokinetička istraživanja na dobrovoljcima pokazala su da nakon istodobnog uzimanja dviju kapsula Utrogestana, progesteron u plazmi raste od prosječno 0,13 ng/ml do 4,25 ng/ml nakon prvog sata, do 11,75 mg/ml nakon dva sata, do 8,37 ng/ml nakon 4 sata, do 2,00 ng/ml nakon 6 sati i do 1,64 ng/ml nakon 8 sati.

Zbog vremena zadržavanja hormona u tkivima, trebalo bi ukupnu dozu podijeliti u dvije pojedinačne s razmakom od dvanaest sati kako bi se postiglo zadržavanje tijekom 24 sata.

Postoje zamjetne individualne varijacije, ali jedna osoba zadržava ista farmakokinetička svojstva tijekom nekoliko mjeseci, što dopušta dobru individualnu prilagodbu doze.

Biotransformacija

Glavni metaboliti u plazmi su 20- α -hidroksi- Δ -4 α pregnanolon i 5- α -dihidroprogesteron.

Izlučivanje putem mokraće je 95 %-tno i to u obliku glukuronskih i konjugiranih metabolita, većinom 3- α -5- β - pregnandiola). Metaboliti u plazmi i mokraći slični su kao i oni zabilježeni tijekom fiziološke sekrecije žutog tijela (*corpus luteum*).

Primjena u rodnicu

Apsorpcija

Progesteron primijenjen u rodnicu brzo se apsorbira preko vaginalne sluznice jer je visoka razina progesterona u plazmi zabilježena nakon jednog sata.

Maksimalna koncentracija progesterona u plazmi postiže se za 2 do 6 sati nakon primjene, a srednja koncentracija od 9,7 ng/ml održava se tijekom 24 sata nakon primjene 100 mg ujutro i uvečer. Ta srednja preporučena doza stoga inducira fiziološku dinamičku ravnotežu koncentracije progesterona u plazmi, sličnu onoj zabilježenoj tijekom luteinske faze normalnog ovulacijskog ciklusa. S dozama većim od 200 mg dnevno, koncentracije progesterona slične su onima u prvom tromjesečju trudnoće.

Biotransformacija

Razina 5- β -pregnanolona u plazmi se ne povećava.

Izlučuje se mokraćom uglavnom u obliku 3- α -, 5- β -pregnandiola, kako je zabilježeno progresivnim porastom njegove koncentracije (vršna koncentracija od 142 ng/ml 6 sati nakon primjene).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:
suncokretovo ulje, rafinirano
sojin lecitin

Ovojnica kapsule:
želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na suhom mjestu na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2 x 15) kapsula u blisteru (PVC/Al), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Besins Healthcare S.A., Rue Washington 80 1050 Ixelles, Belgija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-979088283

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. listopad 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 01. veljače 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. veljače 2023.