

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 200 mg progesterona (mikroniziranog).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sojin lecitin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule za rodnicu, meke.

Ovalne i blago žute meke kapsule koje sadrže bijelu uljnu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu su indicirane u žena kao nadopuna luteinskoj fazi tijekom ciklusa medicinski potpomognute oplodnje (ART od eng. *Assisted Reproductive Technology*) i za prevenciju prijevremenoga porođaja u žena s jednoplodnom trudnoćom koje imaju kratki vrat maternice (dužina vrata maternice ≤ 25 mm izmjerena ultrazvukom sredinom tromjesečja) i/ili kod povijesti spontanog prijevremenog porođaja (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za nadopunu luteinske faze tijekom ciklusa medicinski potpomognute oplodnje - preporučena doza iznosi 600 mg/dan, podijeljeno u tri doze, jedna ujutro, jedna u podne i treća prije spavanja. Liječenje počinje najkasnije treći dan nakon vađenja jajnih stanica. Ako je trudnoća potvrđena, nastavite s liječenjem barem do sedmog tjedna, ali ne dulje od dvanaestog tjedna trudnoće.

Za prevenciju prijevremenog porođaja u žena s jednoplodnom trudnoćom koje imaju kratki vrat maternice i/ili povijest spontanog prijevremenog porođaja, preporučena je doza od 200 mg na dan navečer prije spavanja između 20. i 34. tjedna trudnoće.

Za informacije o zajedničkom odlučivanju pogledajte dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji odgovarajuća indikacija za primjenu Utrogestan 200 mg mekih kapsula za rodnicu u pedijatrijskoj populaciji.

Stariji bolesnici

Ne postoji odgovarajuća indikacija za primjenu Utrogestan 200 mg mekih kapsula za rodnicu u starijih osoba.

Način primjene

U rodnicu.

Svaku kapsulu Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu treba umetnuti duboko u rodnicu.

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,
- spontani pobačaj,
- prijevremeno puknuće plodovih ovoja (engl. *premature rupture of membranes*, PROM) (vidjeti dio 4.4),
- alergija na kikiriki 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 kompletan liječnički pregled.
- Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu nije prikladan kao kontracepcijsko sredstvo.
- U rijetkim slučajevima, upotreba mikroniziranog progesterona tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može dovesti do razvoja gravidne kolestaze ili hepatocelularne bolesti jetre.
- Liječenje treba prekinuti nakon dijagnoze spontanog pobačaja.

Mjere opreza:

- Svako vaginalno krvarenje uvijek treba istražiti.

Upozorenje specifično za nadopunu luteinske faze tijekom ciklusa medicinski potpomognute oplodnje:

- Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu se smiju koristiti samo tijekom prva tri mjeseca trudnoće i moraju se primjenjivati samo vaginalnim putem.

Posebne mjere opreza za sprječavanje prijevremenog porođaj kod žena s jednoplodnom trudnoćom koje imaju kratki vrat maternice i/ili u povijesti spontani prijevremeni porođaj:

Prije početka liječenja:

- O rizicima i koristima dostupnih opcija treba razgovarati s bolesnikom. Liječnik i bolesnik trebaju donijeti zajedničku odluku o tome koje je liječenje najprikladnije (vidjeti dio 5.1).
- Treba isključiti prijevremeno puknuće plodovih ovoja (PPROM) (vidjeti dio 4.3). Ako tijekom liječenja dođe do puknuća plodovih ovoja, daljnje liječenje s lijekom Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu treba prekinuti.

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu 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, pacijenti s alergijom na kikiriki trebali bi izbjegavati primjenu Utrogestan 200 mg mekih kapsula za rođnicu (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu mogu ometati učinke bromokriptina i povećati koncentraciju ciklosporina u plazmi. Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu mogu utjecati na rezultate laboratorijskih testova hepatskih i/ili endokrinoloških funkcija.

Metabolizam Utrogestan 200 mg mekih kapsula za rođnicu ubrzavaju lijekovi s rifamicinom (kao što je rifampicin) i antibakterijski lijekovi.

Metabolizam progesterona humanim mikrosomima jetre inhibirao je ketokonazol ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketokonazol je poznati inhibitor citokroma P450 3A4. Ovi podaci upućuju na to da ketokonazol može povećati bioraspoloživost progesterona. Klinički značaj ovog *in vitro* nalaza je nepoznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Prirodni progesteron može se davati oralno, vaginalno ili intramuskularno za liječenje lutealne deficijencije najmanje do 7. tjedna trudnoće, a najkasnije do 12. tjedna trudnoće. Prirodni progesteron također se može dati u rođnicu za prevenciju prijevremenog porođaja, od 20. tjedna trudnoće do 34. tjedna trudnoće.

Trudnoća

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

Dojenje

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rođnicu 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 Učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Lokalna netolerancija (peckanje, svrbež ili masni iscjedak) primijećena je u kliničkim ispitivanjima i zabilježena je u publikacijama, no incidencija je iznimno rijetka.

Kada se koristi prema preporuci, prolazni umor ili omaglica mogu se pojaviti unutar 1 - 3 sata nakon uzimanja lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave nakon odobrenja

Niže navedene informacije temelje se na opsežnim postmarketinškim iskustvima primjene progesterona u rodnicu.

Sljedeće nuspojave zabilježene su rabeći sljedeću kategorizaciju za učestalost: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vaginalno krvarenje Vaginalni iscjedak
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Osjećaj pečenja

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

U slučaju preoziranja mogu se pojaviti simptomi koji uključuju pospanost, vrtoglavicu, 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

Nadopuna luteinskoj fazi tijekom ciklusa medicinski potpomognute oplodnje:

Progesteron je prirodni progestogen, glavni hormon i najvažniji hormon žutog tijela (lat. *corpus luteum*) i placente. Djeluje na endometriju pretvarajući proliferacijsku fazu u sekrecijsku fazu. Utrogestan 200 mg meke kapsule za rodnicu imaju sva svojstva endogenog progesterona uz potpunu indukciju sekrecijske faze endometrija te posebno gestageni i antiestrogeni, odnosno blagi antiandrogeni i antialdosteronski učinak.

Prevenција prijevremenog porođaja

Progesteron je važan tijekom trudnoće u održavanju mirovanja maternice ograničavanjem stvaranja stimulativnih prostaglandina odgovornih za kontrakcije maternice.

Progesteron također ograničava oslobađanje matriksnih metaloproteinaza koje mogu prouzročiti rastezanje i omekšavanje cerviksa inhibiranjem ekspresije proteinskih gena povezanih sa kontrakcijom (ionskih kanala, oksitocinskih i prostaglandinskih receptora i pukotinastih veza) unutar miometrija.

Iako se razine progesterona u majčinoj cirkulaciji ne mijenjaju značajno u tjednima koji prethode porođaju, početak porođaja u terminu i prijevremeno povezan je s funkcionalnim povlačenjem aktivnosti progesterona na razini maternice.

Kliničke studije učinkovitosti/sigurnosti

Meta-analiza podataka o pojedinim sudionicima iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja (EPPPIC 2021) zaključila je da je vaginalni progesteron smanjio porođaj prije 34. tjedna trudnoće u visokorizičnoj jednoplodnoj trudnoći. Ispitivanja u jednoplodnim trudnoćama uključivala su uglavnom žene s prethodnim spontanom prijevremenim porođajem ili kratkim vratom maternice. Prijevremeni porođaj prije 34 tjedna smanjen je u žena koje su primale vaginalni progesteron (devet ispitivanja, 3769 žena; relativni rizik [RR] 0,78; 95% CI 0,68-0,90). S obzirom na povećani osnovni rizik, apsolutno smanjenje rizika bilo je veće za žene s kratkim vratom maternice, te bi stoga liječenje moglo biti najkorisnije za te žene. Trebalo bi raspravljati sa ženama s visokorizičnim jednoplodnim trudnoćama o zajedničkom donošenju odluka o riziku pojedinca, potencijalnim koristima, štetama i praktičnosti intervencije. Liječenje neizabranih višeplođnih trudnoća progestagenom nije podržano dokazima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil različitih doza (npr. 300 mg naspram 600 mg) progesterona primijenjenog u rodnicu nije linearan. Sistemske koncentracije progesterona iste su u različitim dozama, zbog lokalnih

farmakokinetičkih procesa, poput izravne pasivne difuzije ili transporta kroz lokalnu cirkulaciju krvi ili limfnu cirkulaciju, zbog čega će se progesteron transportirati iz rodnice u maternicu.

Apsorpcija

Mikronizirani progesteron primijenjen u rodnicu brzo će se apsorbirati i bit će postignute stabilne koncentracije u plazmi (4 - 12 mg/ml ovisno o dnevnoj dozi) i prosječni C_{max} na oznaci od oko 8 sati uz manje individualne fluktuacije u usporedbi s oralnim lijekovima.

Uz dnevnu dozu progesterona od 600 mg koja se unosi u rodnicu, koncentracija progesterona u plazmi bila je stabilna tijekom cijele primjene, tako da je najveća prosječna koncentracija bila 11,63 ng/ml.

Distribucija

Mikronizirani progesteron primijenjen u rodnicu prolazi 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 prenosi kroz limfne i krvne žile i oko 96 -99 % je vezan za serumske proteine, ponajprije za serumski albumin (50 % -54 %) i transkortin (43 % -48 %).

Eliminacija

Davanjem progesterona u rodnicu može se izbjeći metabolizam prvog prolaska u jetri, što omogućuje da koncentracije u plazmi ostanu veće kroz duži period.

95 % progesterona se eliminira putem urina u obliku glikokonjugatnog metabolita, uglavnom kao 3α , 5β -pregnanediola (pregnandiol).

Biotransformacija

Progesteron se metabolizira u jetri.

Oralni progesteron se izlučuje putem žučnog mjehura i bubrega, s poluživotom od 5 - 95 minuta. Može se otkriti u urinu nakon 24 sata, a mala količina (8 - 17%) izlučuje se u izmetu.

Nakon primjene u rodnicu, uočljive razine pregnanola i 5α -dihidroprogesterona su vrlo niske, zbog nedostatka metabolizma prvog prolaza.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije i toksičnosti neklinički podaci ne ukazuju na posebnu toksičnost za ljude.

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

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Proizvod je dostupan u kutijama koje sadrže PVC/aluminijske blistere.
Veličine pakiranja: blister sadrži 15, 21, 45 ili 90 kapsula.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja 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-957395225

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. travnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

2. rujna 2024.