CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Utrogestan, 300 mg, kapsułki dopochwowe, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 300 mg progesteronu (mikronizowanego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna kapsułka zawiera 3 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dopochwowa, miękka

Podłużna, żółtawa miękka kapsułka żelatynowa (o wymiarach około 2,5 cm x 0,8 cm) zawierająca białawą, oleistą zawiesinę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Utrogestan jest wskazany u dorosłych kobiet w celu suplementacji fazy lutealnej w trakcie cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu (ang. ART – *Assisted Reproductive Technology*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do stosowania dopochwowego.

Zalecana dawka wynosi 600 mg/dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych, pierwsza rano, a druga wieczorem, przed snem. Leczenie rozpoczyna się nie później niż trzeciego dnia po dniu pobrania komórki jajowej i jest kontynuowane do co najmniej 7. tygodnia ciąży, ale nie dłużej niż do 12. tygodnia ciąży lub do czasu rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego.

Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Utrogestan u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Utrogestan u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie dopochwowe

Kapsułkę produktu leczniczego Utrogestan należy wprowadzić głęboko do pochwy.

Jedną kapsułkę należy wprowadzić głęboko do pochwy rano, a drugą przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Żółtaczka
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych
- Rak w obrębie gruczołu piersiowego lub dróg rodnych
- Zakrzepowe zapalenie żył
- Choroba zakrzepowo-zatorowa
- Krwotok mózgowy
- Porfiria
- Poronienie zatrzymane
- Uczulenie na orzechy lub soję (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia musi być wykonywane pełne badanie lekarskie.

Produkt leczniczy Utrogestan należy stosować tylko w czasie pierwszych trzech miesięcy ciąży i można podawać go wyłącznie dopochwowo.

Produkt leczniczy Utrogestan nie jest odpowiedni jako środek antykoncepcyjny.

Produkt leczniczy Utrogestan nie jest przeznaczony do leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego.

Stosowanie progesteronu mikronizowanego w drugim i trzecim trymestrze ciąży może prowadzić do rozwoju cholestazy ciążowej lub choroby wątrobowokomórkowej.

Podczas stosowania progesteronu tolerancja glukozy może być zaburzona, dlatego też należy przeprowadzać częstsze monitorowanie. Stwierdzono związek pomiędzy progesteronem a zwiększeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2, co może wymagać dostosowania leczenia u pacjentek z cukrzycą. Po stwierdzeniu poronienia zatrzymanego leczenie należy przerwać.

Środki ostrożności:

Należy zbadać każde krwawienie z pochwy.

Produkt leczniczy Utrogestan zawiera lecytynę sojową i może powodować reakcje nadwrażliwości (pokrzywkę i wstrząs anafilaktyczny u pacjentek z nadwrażliwością). Z uwagi na to, że istnieje możliwy związek między uczuleniem na soję oraz uczuleniem na orzeszki ziemne, pacjentki z uczuleniem na orzeszki ziemne powinny unikać stosowania produktu leczniczego Utrogestan (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Progestageny mogą wpływać na równowagę leczenia cukrzycy i powiązano je ze zwiększeniem częstości występowania cukrzycy typu 2. Konieczne może być dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych u pacjentek leczonych jednocześnie progestagenami (patrz punkt 4.4).

Możliwy wpływ progesteronu na inne leki:

Progesteron może:

- Nasilać lub osłabiać działanie przeciwzakrzepowe kumaryn i hamować działanie przeciwzakrzepowe fenindionu
- Hamować metabolizm cyklosporyny, co zwiększa jej stężenie w osoczu i ryzyko działania toksycznego
- Zwiększać stężenie tyzanidyny w osoczu
- Zakłócać działanie bromokryptyny
- Nasilać działanie arytmogenne bupiwakainy
- Zmieniać wyniki badań czynnościowych wątroby i (lub) układu wewnątrzwydzielniczego
- Zapobiegać utlenianiu niektórych pochodnych benzodiazepiny, takich jak diazepam, chlordiazepoksyd i alprazolam, a także indukować glukuronidację oksazepamu i lorazepamu. Te synergistyczne działania prawdopodobnie nie mają znaczenia klinicznego ze względu na szerokie spektrum terapeutyczne benzodiazepin.

Interakcje innych leków z progesteronem

Następujące leki mogą nasilać metabolizm progesteronu:

- Perampanel lub topiramat
- Niektóre antybiotyki, takie jak ampicylina, amoksycylina i tetracykliny, mogą obniżać stężenie steroidów w osoczu, ponieważ antybiotyki te mogą wpływać na hydrolizę koniugatów steroidów w jelicie oraz na wchłanianie zwrotne niesprzężonego steroidu, w którym to przypadku stężenie aktywnego steroidu w jelicie ulegnie obniżeniu.
- Ryfampicyna i ryfabutyna
- Leki przeciwpadaczkowe (inne niż kwas walproinowy): fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, eslikarbazepina, okskarbazepina i prymidon/rufinamid (poprzez indukcję rozkładu oksydacyjnego)
- Ziołowe produkty lecznicze zawierające dziurawiec zwyczajny
- Leki przeciwretrowirusowe (blokery proteazy): darunawir, nelfinawir, fosamprenawir, lopinawir
- Bozentan
- Aprepitant

Następujące leki mogą hamować metabolizm progesteronu, co prowadzi do zwiększenia biodostępności progesteronu:

- Leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol)
- Leki immunosupresyjne (takrolimus)
- Statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna)
- Inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (selegilina)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Naturalny progesteron może być podawany doustnie, dopochwowo lub domięśniowo w celu leczenia niedomogi fazy lutealnej co najmniej do 7. tygodnia ciąży, ale nie później niż do 12. tygodnia ciąży.

Ciąża

Nie zaobserwowano związku pomiędzy stosowaniem przez matkę naturalnego progesteronu we wczesnym okresie ciąży a wadami rozwojowymi płodu.

Karmienie piersią

Produkt Utrogestan nie jest wskazany podczas karmienia piersią. Wykrywalne ilości progesteronu przenikają do mleka ludzkiego.

Płodność

Ponieważ opisany produkt leczniczy jest wskazany do wspomagania niedomogi lutealnej u kobiet z obniżoną płodnością lub niepłodnych, nie wykazuje on szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Utrogestan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obserwowano miejscową nietolerancję (pieczenie, świąd lub oleistą wydzielinę) i opisywano ją w publikacjach, jednak częstość jej występowania jest niezwykle rzadka.

W przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami w ciągu 1-3 godzin po przyjęciu tego produktu leczniczego może wystąpić przemijające zmęczenie lub zawroty głowy.

Zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu.

Poniższe informacje oparte są na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu do obrotu progesteronu podawanego dopochwowo.

Działania niepożądane przedstawiono z użyciem następującej konwencji kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	**Częstość występowania** **bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Częstość nieznana** **(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwawienie z dróg rodnych Wydzielina z pochwy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, faks + 48 22 49 21 309, strona internetowa https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność, zawroty głowy, euforię lub bolesne miesiączkowanie. Leczenie polega na obserwacji; w razie konieczności należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny, kod ATC: G03DA04.

Mechanizm działania

Progesteron jest naturalnym endogennym hormonem ciałka żółtego i najważniejszym hormonem ciałka żółtego i łożyska. Jego działanie na endometrium powoduje przejście z fazy proliferacyjnej do fazy wydzielniczej. Produkt Utrogestan ma wszystkie właściwości progesteronu endogennego – indukuje pełne endometrium wydzielnicze, a w szczególności wykazuje działanie gestagenne, antyestrogenowe, słabe działanie antyandrogenne i antyaldosteronowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny różnych dawek (np. 300 mg vs 600 mg) progesteronu podawanych dopochwowo jest nieliniowy. Ogólnoustrojowe stężenia progesteronu są takie same w przypadku różnych dawek ze względu na miejscowe procesy farmakokinetyczne, takie jak bezpośrednia dyfuzja bierna lub miejscowy transport w krwiobiegu lub w krążeniu limfy, dzięki którym progesteron będzie transportowany z pochwy do macicy.

Wchłanianie

Mikronizowany progesteron podawany dopochwowo wchłania się szybko i stałe stężenia w osoczu (4-12 ng/ml w zależności od dawki dobowej) oraz średnia wartość C_{max} po około 8 godzinach są osiągane z mniejszą zmiennością osobniczą w porównaniu z lekiem doustnym.

W badaniach klinicznych z dawką progesteronu wynoszącą 300 mg, podawaną dopochwowo codziennie przez siedem dni, stężenia progesteronu w osoczu były stabilne przez cały czas podawania, tak że średnie stężenie stale wynosiło powyżej 6 ng/ml, a średnie stężenie wynosiło 8,03 ng/ml.

W przypadku dawki dobowej progesteronu wynoszącej 600 mg, podawanej dopochwowo, stężenie progesteronu w osoczu było także stałe w trakcie całego okresu stosowania, a najwyższe średnie stężenie wynosiło 11,63 ng/ml. Podobnie wartość C_{max} była wyższa przy podawaniu dawki 600 mg/dobę w porównaniu z dawką 300 mg/dobę.

Dystrybucja

Mikronizowany progesteron podawany dopochwowo przechodzi pierwszy cykl metaboliczny w macicy, w trakcie którego progesteron ulega dystrybucji głównie lub selektywnie do macicy, co prowadzi do większych stężeń hormonu w macicy i otaczających tkankach.

Progesteron jest transportowany w limfie i naczyniach krwionośnych oraz w około 96-99% wiąże się z białkami surowicy, głównie z albuminami (50-54%) i transkortyną (43-48%).

Eliminacja

Podając progesteron dopochwowo, można uniknąć efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, co umożliwia utrzymanie wyższych stężeń w osoczu przez dłuższy czas.

95% progesteronu jest wydalane z moczem w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym, głównie w postaci 3α,5β-pregnanediolu (pregnanediol).

Metabolizm

Progesteron podawany doustnie jest wydalany przez pęcherzyk żółciowy i nerki, a jego okres półtrwania wynosi 5-95 minut. Jest on wykrywany w moczu po 24 godzinach, a niewielka ilość (8-17%) jest wydalana z kałem.

Po podaniu dopochwowym obserwowane stężenia pregnenolonu i 5α-dihydroprogesteronu są bardzo niskie ze względu na brak metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

- Olej słonecznikowy, oczyszczony
- Lecytyna sojowa

Otoczka kapsułki:

- Żelatyna
- Glicerol (E422)
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu: 15 dni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Utrogestan, kapsułki dopochwowe, miękkie jest pakowany w białe butelki HDPE zawierające 15 kapsułek, z białą zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci i odrywanym uszczelnieniem srebrnego koloru.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27934

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.09.2024