

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Utrogestan 200 mg mäkké vaginálne kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna mäkká vaginálna kapsula obsahuje 200 mg (mikronizovaného) progesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna mäkká vaginálna kapsula obsahuje 2 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká vaginálna kapsula.

Svetložltá, podlhovastá (približná veľkosť 15,1 mm x 9,1 mm) mäkká vaginálna kapsula obsahujúca belavú, olejovú suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Utrogestan je liek indikovaný ženám na:

- doplnenie progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie (*Assisted Reproductive Technology, ART*).
- prevenciu predčasného pôrodu u žien s jednopčetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice (krčok maternice ≤ 25 mm pri sonografickom vyšetrení v druhom trimestri) a/alebo ktoré majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na **doplnenie progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie** - odporúčaná dávka je 600 mg/deň, podávaná v troch rozdelených dávkach, jedna ráno, druhá napoludnie a tretia pred spaním. Liečba začína najneskôr na tretí deň po odbere oocytov. Ak bola gravidita potvrdená, v liečbe sa pokračuje najmenej do 7. týždňa gravidity, ale najneskôr do 12. týždňa gravidity.

Na **prevenciu predčasného pôrodu u žien s jednopčetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice a/alebo majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze** je odporúčaná dávka 200 mg/deň večer pred spaním približne od 20. do 34. týždňa gravidity. Informácie o spoločnom rozhodovaní, pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Utrogestan sa nepoužíva u pediatrickej populácie.

Staršie pacientky

Utrogestan sa nepoužíva u starších žien.

Spôsob podávania

Vaginálne použitie.

Každá kapsula Utrogestanu sa musí zaviesť hlboko do pošvy.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, sóju, arašidy (pozri časť 4.4) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Žltacka.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Nediagnostikované krvácanie z pošvy.
- Karcinóm prsníka alebo genitálií.
- Tromboflebitída.
- Tromboembolické poruchy.
- Cerebrálne krvácanie.
- Porfýria.
- Zamŕknutý potrat.
- Predčasné pretrhnutie membrán (*Preterm prelabour rupture of membranes, PPRM*) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia:

- Pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby sa musí vykonať kompletné lekárske vyšetrenie.
- Utrogestan nie je vhodný ako antikoncepcia a musí sa používať iba v súlade s indikáciami uvedenými v časti 4.1.
- V zriedkavých prípadoch môže použitie mikronizovaného progesterónu počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobiť vznik cholestázy gravidných alebo hepatocelulárneho ochorenia pečene.
- Liečba sa má po diagnostikovaní zamŕknutého potratu ukončiť.

Upozornenie týkajúce sa doplnenia progesterónu v luteálnej fáze počas cyklov asistovanej reprodukcie:

- Utrogestan sa má používať iba počas prvých troch mesiacov gravidity a musí sa podávať len vaginálne.
- Utrogestan nie je určený na liečbu **hroziaceho** predčasného pôrodu.

Preventívne opatrenia:

- Akékoľvek vaginálne krvácanie sa musí vždy vyšetriť.

Opatrenia týkajúce sa prevencie predčasného pôrodu u žien s jednopôčetnou graviditou, ktoré majú krátky krčok maternice a/alebo ktoré majú spontánny predčasný pôrod v anamnéze:

Pred začatím liečby:

- Je potrebné s pacientkou prediskutovať dostupné možnosti a ich riziká a prínosy. Lekár a pacientka majú spoločne rozhodnúť o najvhodnejšej liečbe (pozri časť 5.1).
- Má sa vylúčiť predčasné pretrhnutie membrán (PPROM) (pozri časť 4.3). Ak počas liečby dôjde k pretrhnutiu membrán, ďalšia liečba Utrogestanom sa má ukončiť.

Pomocné látky

Utrogestan obsahuje sójový lecitín a môže vyvolať reakcie z precitlivenosti (urtikariálny alebo anafylaktický šok) u precitlivených pacientok. Keďže existuje možná súvislosť medzi alergiou na sóju a alergiou na arašidy, pacientky s alergiou na arašidy sa musia vyhnúť používaniu tohto lieku (pozri časť 4.3).

Utrogestan obsahuje vysoko rafinovaný sľnečnicový olej, na ktorý je výskyt precitlivenosti u dospelých veľmi zriedkavý.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, o ktorých je známe, že indukujú pečeňový enzým cytochróm CYP450-3A4, ako sú barbituráty, antiepileptiká (fenytoín, karbamazepín), rifampicín, a tiež rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu zvýšiť vylučovanie progesterónu. Ketokonazol a iné inhibítory CYP450-3A4 môžu zvýšiť plazmatickú expozíciu progesterónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Prírodný progesterón sa môže podávať perorálne, vaginálne alebo intramuskulárne na liečbu deficitu v luteálnej fáze najmenej do 7. týždňa gravidity, ale najneskôr do 12. týždňa gravidity. Prírodný progesterón sa môže podávať aj vaginálne na prevenciu predčasného pôrodu, od 20. týždňa gravidity do 34. týždňa gravidity.

Gravidita

Nebola zistená žiadna súvislosť medzi používaním prirodzene sa vyskytujúceho progesterónu matkou na začiatku gravidity a malformáciami plodu.

Dojčenie

Utrogestan je kontraindikovaný v období dojčenia.

Detegovateľné množstvá progesterónu prechádzajú do materského mlieka.

Fertilita

Keďže je tento liek indikovaný na podporu luteálnej insuficiencie u subfertilných alebo infertilných žien, nie je známy žiadny škodlivý účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Utrogestan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých osôb sa však môže vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u pacientok vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť motorové vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách bola pozorovaná a publikovaná intolerancia v mieste podania (pálenie, svrbenie alebo olejovité výtoky), výskyt je však veľmi zriedkavý.

Pri používaní lieku podľa odporúčaní sa môže do 1 – 3 hodín po užití lieku objaviť prechodná únava alebo závrat.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku

Nasledujúce informácie pochádzajú z početných skúseností s vaginálnym podávaním progesterónu získaných po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky boli zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (TOS)	Frekvencia neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie Vaginálny výtok
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava

	Pocit pálenia
Poruchy nervového systému	Závraty

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať somnolenciu, závrat, eufóriu alebo dysmenoreu. Liečbou je pozorovanie a v prípade potreby sa má poskytnúť symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény;
ATC kód: G03DA04

Mechanizmus účinku

Na **doplnenie progesterónu v luteálnej fáze** počas ART

Progesterón je prirodzený gestagén, hlavný a najdôležitejší hormón *corpus luteum* a placenty. Na endometrium pôsobí premenou proliferáčnej fázy na sekrečnú fázu. Utrogestan má všetky vlastnosti endogénneho progesterónu s indukciou úplného sekrečného endometria a najmä gestagénnych, antiestrogénnych, mierne antiandrogénnych a antialdosterónových účinkov.

Na prevenciu predčasného pôrodu

Progesterón je dôležitý počas gravidity pri udržiavaní inaktívneho stavu maternice obmedzením tvorby stimulačných prostaglandínov zodpovedných za kontrakcie maternice. Progesterón tiež obmedzuje uvoľňovanie matrixových metaloproteináz, ktoré môžu spôsobiť zánik bránky a zmäkčenie krčka maternice, a to inhibíciou expresie génov kódujúcich proteíny, súvisiacich s kontrakciou v myometriu (iónové kanály, receptory oxytocínu a prostaglandínu a vodivé spojenia). Aj keď sa hladiny progesterónu v obehovom systéme matky počas týždňov pred pôrodom významne nemenia, začiatok pôrodu v normálnom termíne a predčasný pôrod súvisí s funkčným prerušením aktivity progesterónu na úrovni maternice.

Štúdie klinickej účinnosti/bezpečnosti

Metaanalýzou údajov jednotlivých účastníčok z randomizovaných kontrolovaných skúšaní (EPPPIC 2021) sa dospelo k záveru, že vaginálny progesterón znížil pôrod pred 34. týždňom gravidity u vysokorizikových jednopčetných gravidít. Skúšania u jednopčetných gravidít zahŕňali väčšinou ženy s predchádzajúcim spontánnym predčasným pôrodom alebo krátkym krčkom maternice. Predčasný pôrod pred 34. týždňom sa znížil u žien, ktoré dostávali progesterón vaginálne (deväť skúšaní, 3 769 žien; relatívne riziko [RR] 0,78; 95 % IS 0,68–0,90). Vzhľadom na zvýšené základné riziko bolo absolútne zníženie rizika väčšie u žien s krátkym krčkom maternice, a preto môže byť liečba pre tieto ženy najužitočnejšia. Pri spoločnom rozhodovaní u ženy s vysokorizikovou jednopčetnou graviditou sa má individuálne prediskutovať riziko, potenciálne prínosy, poškodenia a praktické možnosti intervencie. Liečba neselektovaných multifetálnych gravidít gestagénom nebola podporená dôkazmi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Mikronizovaný progesterón sa po vaginálnom podaní rýchlo absorbuje. Na rozdiel od perorálne podávaného progesterónu, vaginálny progesterón nepodlieha „first pass“ metabolizmu (účinku prvého priechodu) v gastrointestinálnom trakte a pečeni. V dôsledku „first pass“ v maternici sa v tkanivách maternice a okolitých tkanivách vyskytujú relatívne vysoké koncentrácie s nízkou systémovou expozíciou progesterónu a jeho metabolitom.

Plazmatická expozícia po podaní rôznych vaginálnych dávok (napr. 200 mg až 600 mg) je nelineárna a zvyšuje sa menej ako úmerne dávke. V nahlásenej klinickej štúdií malo podanie 600 mg denne dávky progesterónu vaginálne za následok stabilné plazmatické koncentrácie počas celého obdobia podávania s najvyššou priemernou plazmatickou koncentráciou približne 11,6 ng/ml.

Distribúcia

Mikronizovaný progesterón podávaný vaginálne prechádza prvým metabolickým cyklom v maternici, čo má za následok vyššie hladiny hormónov v maternici a okolitých tkanivách.

Malé množstvo absorbovaného progesterónu sa transportuje lymfou a krvnými cievami a približne 96 % až 99 % progesterónu sa viaže na sérové proteíny, hlavne na sérový albumín (50 % - 54 %) a transkortín (43 % - 48 %).

Biotransformácia

Po vaginálnom podaní sú vzhľadom na nedostatok „first pass“ metabolizmu pozorovateľné veľmi nízke plazmatické hladiny pregnanolónu a 5- alfa-dihydroprogesterónu.

Eliminácia

95 % systémovo absorbovaného progesterónu sa vylučuje močom vo forme glukuronidových konjugovaných metabolitov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Utrogestan účinkuje lokálne v pošve a maternici. Účinnosť vaginálneho progesterónu súvisí s celkovým množstvom progesterónu akumulovaného v endometriu a nie s množstvom, ktoré sa systémovo absorbuje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

rafinovaný slnečnicový olej
sójový lecitín (E322)

Plášť kapsuly:

želatína (E441)
glycerol (E422)
oxid titaničitý (E171)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek sa dodáva v PVC/hliníkových blistroch, nachádzajúcich sa v škatuľkách.
Veľkosť balenia: blisterové balenia s obsahom 15, 21, 45 alebo 90 mäkkých vaginálnych kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place
International Financial Services Centre
Dublin 1, D01 A9N3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0082/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18.03.2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.11.2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026