CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Utrogestan, 200 mg, kapsułki dopochwowe, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg progesteronu (mikronizowanego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Lecytyna sojowa
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dopochwowa, miękka

Owalne, żółtawe kapsułki miękkie, zawierające białawą, oleistą zawiesinę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Utrogestan jest wskazany u kobiet w celu:

- suplementacji fazy lutealnej w trakcie cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu (ang. ART - Assisted Reproductive Technology).
- zapobiegania porodom przedwczesnym u kobiet w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy (w badaniu ultrasonograficznym, szyjka macicy w połowie II trymestru ≤ 25 mm) i (lub) ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Suplementacja fazy lutealnej w trakcie cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu.
Zalecana dawka wynosi 600 mg/dobę, podawana w trzech dawkach podzielonych, pierwsza rano, druga w południe i trzecia przed snem. Leczenie rozpoczyna się nie później niż trzeciego dnia po pozyskaniu komórki jajowej. W przypadku potwierdzenia ciąży należy kontynuować leczenie do co najmniej 7. tygodnia ciąży, ale nie dłużej niż do 12. tygodnia ciąży.

Zapobieganie porodom przedwczesnym u kobiet w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy i (lub) ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi w wywiadzie.
Zalecana dawka wynosi 200 mg/dobę wieczorem przed snem, od około 20. tygodnia ciąży do 34. tygodnia ciąży.
Informacje na temat wspólnego podejmowania decyzji znajdują się w punkcie 4.4.

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.

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,
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- Krwotok mózgowy,
- Porfiria,
- Poronienie zatrzymane,
- Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (ang. preterm premature rupture of membranes, PPROM) (patrz punkt 4.4),
- Uczulenie na orzeszki ziemne 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 nie jest odpowiedni jako środek antykoncepcyjny.
- W rzadkich przypadkach stosowanie mikronizowanego progesteronu podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może prowadzić do rozwoju cholestazy ciążowej lub choroby wątrobowokomórkowej.
- Po stwierdzeniu poronienia zatrzymanego leczenie należy przerwać.

Środki ostrożności:
- Wszelkie przypadki krwawienia z dróg rodnych zawsze należy poddawać badaniom.

Ostrzeżenia dotyczące suplementacji fazy lutealnej podczas cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu:
- Produkt leczniczy Utrogestan należy stosować tylko w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży i można stosować go wyłącznie dopochwowo.

Ostrzeżenia dotyczące zapobiegania porodom przedwczesnym u kobiet w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy i (lub) ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi w wywiadzie:

Przed rozpoczęciem leczenia:
- Należy omówić z pacjentką zagrożenia i korzyści związane z dostępnymi możliwościami leczenia. Lekarz i pacjentka powinni podjąć wspólną decyzję w zakresie wyboru najbardziej odpowiedniego leczenia (patrz punkt 5.1).
- Należy wykluczyć przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM) (patrz punkt 4.3). Jeżeli w trakcie leczenia nastąpi pęknięcie błon płodowych, dalsze leczenie produktem Utrogestan należy przerwać.

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 Utrogestan (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Utrogestan może zakłócać działania bromokryptyny i może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu. Produkt Utrogestan może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby i (lub) parametrów endokrynologicznych.

Metabolizm produktu Utrogestan jest przyspieszany przez leki ryfamycynowe (takie jak ryfampicyna) i przez leki przeciwbakteryjne.

Ketokonazol hamuje metabolizm progesteronu przez ludzkie mikrosomy wątrobowe (IC_{50} <0,1 μM). Ketokonazol jest znanym inhibitorem cytochromu P450 3A4. Dane te sugerują zatem, że ketokonazol może zwiększać biodostępność progesteronu. Kliniczne znaczenie tych obserwacji z badań in vitro jest nieznane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Naturalny progesteron może być podawany doustnie, dopochwowo lub drogą domięśniową w celu leczenia niedomogi fazy lutealnej co najmniej do 7. tygodnia ciąży i nie dłużej niż do 12. tygodnia ciąży. Naturalny progesteron można również podawać dopochwowo w celu zapobiegania porodom przedwczesnym od 20. tygodnia ciąży do 34. 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 produkt leczniczy Utrogestan jest wskazany do stosowania w celu suplementacji hormonu w przypadku 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 wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Miejscową nietolerancję (pieczenie, swędzenie lub oleistą wydzielinę) obserwowano w badaniach klinicznych i opisywano w publikacjach, ale 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 otrzymane po dopuszczeniu do obrotu

Informacje przedstawione poniżej oparte są na obszernym doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu progesteronu w podaniu dopochwowym.

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów (SOC)	**Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z dróg rodnych Wydzielina z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie pieczenia

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
Suplementacja fazy lutealnej w trakcie cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu
Progesteron jest naturalnym progestagenem, głównym i najważniejszym hormonem ciałka żółtego i łożyska. Jego działanie na endometrium powoduje przejście z fazy proliferacyjnej do fazy wydzielniczej. Produkt leczniczy Utrogestan ma wszystkie właściwości progesteronu endogennego – indukuje pełne endometrium wydzielnicze, a w szczególności wykazuje działanie gestagenne, antyestrogenowe, słabe działanie antyandrogenne i antyaldosteronowe.

Zapobieganie porodom przedwczesnym
Progesteron odgrywa ważną rolę w czasie ciąży w utrzymaniu macicy w stanie spoczynku poprzez ograniczenie produkcji stymulujących prostaglandyn odpowiedzialnych za skurcze macicy. Progesteron ogranicza również uwalnianie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej, które mogą powodować ścieńczenie i rozciąganie szyjki macicy poprzez hamowanie ekspresji genów kodujących białka związane ze skurczami (kanały jonowe, receptory oksytocyny i prostaglandyn oraz połączenia szczelinowe) w obrębie błony mięśniowej macicy.

Chociaż stężenia progesteronu w krążeniu matki nie zmieniają się znacząco w tygodniach poprzedzających poród, to początek porodu, o czasie jak i przedwcześnie, wiąże się z funkcjonalnym wycofaniem aktywności progesteronu na poziomie macicy.

Badania skuteczności klinicznej/bezpieczeństwa klinicznego

Metaanaliza danych od poszczególnych uczestników z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (EPPPIC 2021) wykazała, że progesteron podawany dopochwowo zmniejszał występowanie porodów przed 34. tygodniem ciąży w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka. W badaniach dotyczących ciąż pojedynczych brały udział głównie kobiety, u których w przeszłości występował spontaniczny poród przedwczesny lub występowała krótka szyjka macicy. Poród przedwczesny przed 34. tygodniem był rzadszy u tych kobiet, które otrzymywały progesteron podawany dopochwowo (dziewięć badań, 3769 kobiet; ryzyko względne [RR] 0,78; 95% CI 0,68–0,90). Ze względu na większe ryzyko wcześniej istniejące, całkowite zmniejszenie ryzyka było większe w przypadku kobiet z krótką szyjką macicy, a zatem leczenie może być najbardziej użyteczne właśnie u tych kobiet. W ramach wspólnego podejmowania decyzji z kobietą w ciąży pojedynczej wysokiego ryzyka należy omówić ryzyko dla pacjentki, potencjalne korzyści, szkody i aspekty praktyczne interwencji. Leczenie progesteronem w przypadku niepoddawanych selekcji ciąż mnogich nie jest poparte dowodami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny różnych dawek (np. 300 mg versus 600 mg) progesteronu podawanych dopochwowo nie jest liniowy. 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

Progesteron mikronizowany podawany dopochwowo będzie wchłaniał się szybko i stałe stężenia w osoczu (w przedziale 4–12 ng/ml, w zależności od dawki dobowej) oraz średnie C_{max} po około 8 godzinach będzie osiągane przy mniejszej zmienności osobniczej w porównaniu do leku podawanego doustnie.
W przypadku dawki dobowej progesteronu podawanego dopochwowo wynoszącej 600 mg stężenie progesteronu w osoczu było stałe w trakcie całego okresu podawania, a najwyższe średnie stężenie wynosiło 11,63 ng/ml.

Dystrybucja

Progesteron mikronizowany podawany dopochwowo przechodzi pierwszy cykl metaboliczny w macicy, w trakcie którego progesteron ulega dystrybucji przede wszystkim 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% jest związany z białkami surowicy, głównie z albuminami (50%–54%) i transkortyną (43%–48%).

Eliminacja

Dzięki dopochwowemu podaniu progesteronu można uniknąć efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, co umożliwia utrzymywać większe stężenia w osoczu przez dłuższy czas.

95% progesteronu jest wydalane z moczem jako metabolity sprzężone z kwasem glukuronowym – głównie jako 3α,5β-pregnanediol (pregnandiol).

Metabolizm
Progesteron jest metabolizowany w wątrobie.

Progesteron podawany doustnie jest wydalany przez pęcherzyk żółciowy i nerki, a 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 pregnanolonu i 5α-dihydroprogesteronu są bardzo niskie ze względu na brak efektu 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
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: blistry po 15, 21, 45 lub 90 kapsułek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25282

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.09.2024