

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UTROGESTAN

100 mg, měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tobolka obsahuje: progesteronum 100 mg

Pomocné látky se známým účinkem: podzemnicový olej, sojový lecithin

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Popis přípravku: Kulaté měkké želatinové tobolky světle žluté barvy, obsahující bělavou olejovitou suspenzi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Perorální aplikace

Poruchy související s deficitem progesteronu, zejména:

- premenstruační syndrom;
- menstruační nepravidelnost způsobená dysovulací nebo anovulací;

- premenopauza;
- hormonální substituční terapie menopauzy (jako doplněk k terapii estrogenu).

Vaginální aplikace: ve všech ostatních indikacích progesteronu vaginální aplikace je alternativou aplikace perorální v případě:

- nežádoucích účinků progesteronu (somnolence po perorálním podání);
- kontraindikace perorální aplikace (hepatopatie).

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená dávkování musejí být striktně respektována.

Perorální podání

Průměrná denní dávka při progesteronových insuficiencích je 200 až 300 mg (2 nebo 3 tobolky), ve dvou dílčích dávkách, jedna tobolka ráno a jedna nebo dvě tobolky na noc.

- Při luteální insuficienci (premenstruační syndrom, menstruační nepravidelnost, premenopauza) činí dávka 2 až 3 tobolky denně po dobu 10 dnů cyklu, zpravidla od 17. do 26. dne cyklu.

- Při hormonální substituční terapii menopauzy: substituční terapie samotnými estrogeny je nevhodná (riziko hyperplazie endometria).

Má se přidat progesteron, 2 tobolky denně po dobu 12 až 14 dnů v měsíci, a to v posledních dvou týdnech každého terapeutického cyklu. Tato substituční terapie musí být přerušena přibližně na jeden týden, během kterého se může vyskytnout krvácení z odnětí.

V těchto indikacích se má použít vaginální podání, ve stejném dávkování jako při perorálním podání, v případě: hepatopatie, nežádoucích účinků progesteronu (somnolence po perorálním podání).

Vaginální podání

Každou tobolku je nutno zavést hluboko do pochvy.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídů či sóju, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těžká onemocnění jater;
- perorální aplikace je kontraindikována při závažné hepatální dysfunkci;
- děti a mladiství do puberty;
- nedagnostikované vaginální krvácení;
- karcinom prsu nebo pohlavního ústrojí;
- tromboflebitis;
- trombembolické poruchy;
- mozkové krvácení;
- porfyrie.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Aplikace progesteronu se má omezit na případy deficiencí corpus luteum.
- Terapie za doporučených podmínek použití není kontraceptivní.
- Při podávání progesteronu v mikronizované formě v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství byly hlášeny velmi vzácné případy nezávažných a reversibilních jaterních abnormalit (podobných těhotenské cholestáze).
- Před nasazením hormonální substituční terapie (a poté v pravidelných intervalech) by měla být každá žena vyšetřena lékařem.
- Utrogestan 100 mg tobolky by se měly používat opatrně u pacientek s onemocněními, která by mohla být zhoršena retencí tekutin (*např.* s hypertenzí, onemocněním srdce, onemocněním ledvin, epilepsií, migrénou, astmatem); u pacientek s anamnézou deprese, diabetu, lehké až středně závažné jaterní dysfunkce, migrény.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Utrogestan 100 mg tobolky by se neměly užívat s jídlem a měly by se užívat před spaním. Současné požití jídla zvyšuje bioavailabilitu přípravku Utrogestan 100 mg tobolky.

Metabolismus progesteronu v mikrosomech lidských jater byl inhibován ketokonazolem (ketokonazol v koncentraci $IC_{50} < 0,1$ mM je známý inhibitor

cytochromu P450 3A4. Tato data tedy ukazují, že ketokonazol může zvyšovat bioavailabilitu progesteronu. Klinický význam zjištění *in vitro* není znám. Metabolismus progesteronu v játrech byl zrychlován jaterními induktory (např. barbituráty, antiepileptiky, rifampicinem ...).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V několika studiích u žen s expozicí progesteronu nebyl zjištěn významně vyšší výskyt fetálních malformací.

Kojení

Do mateřského mléka se dostává detekovatelné množství progesteronu.

Pro předepisování hormonální substituční terapie během těhotenství a kojení neexistuje žádná indikace.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Protože tento přípravek může vyvolat ospalost nebo závrať, je nutno opatrně zvažovat způsobilost k řízení vozidel nebo obsluze strojů. Užívání tobolek před spaním by mělo snížit tyto účinky v průběhu dne.

4.8. Nežádoucí účinky

Perorální aplikace

Při perorálním podání byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

| Systémová třída orgánů | Velmi vzácné ≤1/10 000 |
|---|--|
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Citlivost prsů Zkrácení menstruačního cyklu Intermenstruační krvácení |
| Poruchy nervového systému | Somnolence Přechodná závrať Malátnost Bolesti hlavy |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea |
| Různé | Nezávažné a reverzibilní jaterní abnormality (připomínající těhotenskou cholestázu), většinou v průběhu těhotenství zrakové poruchy anafylaktické reakce |

- U některých pacientů se za 1 až 3 hodiny po užití Utrogestanu občas může vyskytnout somnolence, přechodné závratě nebo nevolnost. V takovém případě se má snížit nebo přizpůsobit dávka: 2 tobolky na noc, po dobu 12-14 dnů cyklu, nebo se má přejít na vaginální aplikaci.
 - Zkrácení cyklu nebo intermenstruační krvácení. V tomto případě je třeba posunout začátek terapie na pozdější den cyklu (např. na místo 17. dne začít léčbu až 19. den). Tyto příhody mívají obvykle původ v předávkování.
- Venózní tromboembolie, plicní embolie: Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při kombinování s estrogyeny v hormonální substituční terapii.

Vaginální aplikace

- V různých klinických studiích nebyla zaznamenána lokální nesnášenlivost (mastný výtok, svědění, ani podráždění).
- V doporučených dávkováních nebyly v klinických studiích zaznamenány ani jiné, celkové nežádoucí účinky, obzvláště somnolence nebo závrať.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Předávkování se může projevit motáním hlavy a pocitem závratí, somnolencí, zkrácením cyklu nebo intermenstruačním krvácením. V případě potřeby by měla být provedena symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony, ATC klasifikace: G03DA04 - progesteron.

Přípravek má farmakodynamické vlastnosti přirozeného progesteronu, zejména: gestagenní, antiestrogenní, slabě antiandrogenní, antialdosteronové.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Perorální podání

- Absorpce:

Mikronizovaný progesteron se vstřebává ze zažívacího ústrojí. Plazmatické hladiny progesteronu začínají stoupat během první hodiny, a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1 až 3 hodinách po podání. Farmakokinetické studie na

dobrovolnicích ukázaly, že průměrná hodnota plazmatické koncentrace progesteronu 0,13 ng/ml se po jednorázovém perorálním podání 2 tobolek zvýšila na 4,25 ng/ml po 1 hodině, 11,75 ng/ml po 2 hodinách, poté byl zaznamenán pozvolný pokles na 8,37 ng/ml po 4 hodinách, 2 ng/ml po 6 hodinách a 1,64 ng/ml po 8 hodinách. Vzhledem ke tkáňovému retenčnímu času hormonu se zdá, že pro dosažení impregnace po celých 24 hodin je nezbytné, aby byla denní dávka užívána rozděleně ve dvou dílčích dávkách v odstupech přibližně 12 hodin. Existují značné individuální odchylky, nicméně u jedné a téže osoby zůstává farmakokinetická charakteristika stejná i po několika měsících, což umožňuje dobrou individualizaci dávkování.

- Metabolismus:

Hlavními metabolity v plazmě jsou 20alfa-hydroxy-delta4alfa-pregnanolon a 5alfa-dihydroprogesteron.

Urinární eliminace je pozorována z 95% ve formě glukuronidovaných metabolitů, hlavně 3alfa,5beta-pregnandiolu.

Tyto plazmatické a urinární metabolity jsou podobné metabolitům, které se nalézají při fyziologické sekreci corpus luteum.

Vaginální podání

- Absorpce:

Vaginálně podaný progesteron je rychle absorbován, jelikož po jedné hodině lze zjistit vysoké hladiny progesteronu v plazmě.

Maximální plazmatické koncentrace progesteronu je dosaženo během 2 až 6 hodin po podání, a při aplikaci 100 mg ráno a 100 mg večer se průměrná plazmatická koncentrace 9,7 ng/ml udržuje po celých 24 hodin. Toto průměrné doporučené dávkování tedy navozuje ustálené fyziologické koncentrace progesteronu v plazmě, podobné koncentracím v luteální fázi normálního ovulačního cyklu. Slabé interindividuální odchylky hladin progesteronu dovolují předvídat reakce očekávané při standardním dávkování.

Dávkami vyššími než 200 mg denně se dosahují koncentrace progesteronu podobné koncentracím v prvním trimestru těhotenství.

- Metabolismus:

Plazmatické hladiny 5beta-pregnanolonu se nezvyšují.

Urinární eliminace je pozorována hlavně ve formě 3alfa, 5beta-pregnandiolu a vyznačuje se postupným vzestupem koncentrace (142 ng/ml maximální koncentrace v 6. hodině).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Nejsou k dispozici žádné relevantní preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Podzemnicový olej

Sójový lecithin

Složení obalu tobolek:

Želatina
Glycerol
Oxid titaničitý (E 171).

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy žádné inkompatibility přípravku.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tobolek

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Perorální podání: celá tobolka se spolkne a zapije sklenicí vody, v časovém odstupu 1 hodiny po jídle.

Vaginální podání: tobolka se zavede hluboko do pochvy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires Besins International, 3, rue du Bourg l'Abbé F-75003 Paříž, Francie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/056/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.1. 1997 / 30.3.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.3.2016