

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UTROGESTAN 100 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tobolka obsahuje: 100 mg progesteronu

Pomocné látky se známým účinkem: čištěný slunečnicový olej, sojový lecithin.

Jedna tobolka obsahuje: 1 mg sojového lecithinu.

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. Velikost tobolek: přibližně 8,6 mm x 8,6 mm.

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 estrogy). *Vaginální aplikace:* ve všech ostatních indikacích progesteronu vaginální aplikace je alternativou aplikace perorální v případě:
- nežádoucích účinků progesteronu (somnia 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). Pro zahájení a pokračování léčby příznaků menopauzy má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu (viz také bod 4.4). 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 (somnia po perorálním podání).

Pediatrická populace

Přípravek Utrogestan nemá žádné relevantní použití u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání

Tento léčivý přípravek se doporučuje užívat za nějakou dobu po jídle, nejlépe večer před spaním.

Vaginální podání

Každou tobolku je nutno zavést hluboko do pochvy.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídů, sóju (viz bod 4.4), nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní onemocnění jater nebo onemocnění jater v anamnéze, pokud se hodnoty jaterních funkčních testů nevrátily k normálním hodnotám
- Porfyrie

Kromě toho platí následující kontraindikace pro jakékoli jiné použití než porodnické (ART nebo těhotenství):

- Prokázaná neoplazie prsu nebo pohlavních orgánů nebo podezření na ni
- Aktivní nebo nedávno prodělaná arteriální (např. angina pectoris, infarkt myokardu) nebo žilní tromboembolie (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4);
- V případě kontraindikace související s estrogeny, pokud je Utrogestan používán v rámci HRT ve spojení s estrogenem (viz souhrn údajů o přípravku konkrétního léčivého přípravku obsahujícího estrogen).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je nutné provádět kompletní lékařské vyšetření.

- Aplikace progesteronu se má omezit na případy deficiencí corpus luteum.
- Utrogestan není vhodný jako antikoncepce a musí být používán pouze v souladu s indikacemi uvedenými v bodě 4.1.

Důvody pro okamžité vysazení léčby:

Léčba má být ukončena v případě zjištění jakékoli kontraindikace a v následujících případech:

- Žloutenka nebo zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nově vzniklé migrenózní bolesti hlavy
- Těhotenství
- Žilní nebo trombotické tromboembolické příhody bez ohledu na lokalizaci.

Hyperplazie a karcinom endometria:

Pokud se po určité době léčby objeví průlomové krvácení nebo špinění nebo pokud přetrvává i po vysazení léčby, je třeba zjistit příčinu, což může zahrnovat biopsii endometria k vyloučení malignity endometria.

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).

Pomocné látky

Utrogestan obsahuje sójový lecithin a může u hypersenzitivních pacientů vyvolat hypersenzitivní reakce (kopřivka a anafylaktický šok). Vzhledem k možné souvislosti mezi alergií na sóju a alergií na arašidy nesmí pacienti s alergií na arašidy tento léčivý přípravek používat (viz bod 4.3).

Utrogestan obsahuje vysoce čištěný slunečnicový olej, u kterého je výskyt hypersenzitivity u dospělých velmi vzácný.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Po perorálním podání progesteronu se mohou vyskytnout následující účinky. Vzhledem k nízkým plazmatickým koncentracím progesteronu při vaginálním podání se však výskyt uvedených lékových interakcí po vaginálním podání neočekává.

Nebyla provedena žádná klinická studie *in vivo*. *In vitro* však bylo prokázáno, že progesteron je metabolizován enzymem CYP3A4. Léky, které mohou ovlivňovat enzym CYP3A4, proto mohou ovlivňovat koncentrace progesteronu.

Léky, o nichž je známo, že indukují jaterní enzym CYP450 3A4, mohou způsobit zvýšení metabolismu a eliminace progesteronu. Mezi ně patří mimo jiné:

- Rifampicin a rifabutin
- Některá antiepileptika (např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramát)
- Rostlinné léčivé přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)
- Antiretrovirální léky (např. nevirapin, efavirenz)
- Bosentan
- Aprepitant.

Léky, o kterých je známo, že inhibují jaterní enzym CYP450 3A4, mohou bránit metabolismu progesteronu, což vede ke zvýšení biologické dostupnosti progesteronu. Mezi tyto léky patří mimo jiné:

- Antimykotika (např. itrakonazol, ketokonazol)
- Antiretrovirální léky (inhibitory proteázy) (např. darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir)
- Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin)

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. Utrogestan není v období kojení indikován.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek má středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po perorálním podání může vyvolat ospalost nebo závrať. Užívání tobolek před spaním by mělo snížit tyto účinky v průběhu dne.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly seřazeny podle frekvence výskytu dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Perorální podání:

Níže uvedené informace vycházejí z rozsáhlých zkušeností s perorálním podáváním progesteronu po uvedení na trh.

Třída orgánových systémů	Frekvence není známa
Poruchy nervového systému	Závrať Ospalost
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Intermenstruační krvácení Nepravidelná menstruace

Vaginální podání:

Níže uvedené informace vycházejí z rozsáhlých zkušeností s vaginálním podáváním progesteronu po uvedení na trh.

Třída orgánových systémů	Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointestinální poruchy	Abdominální distenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální výtok Intermenstruační krvácení Vulvovaginální diskomfort Nepravidelná menstruace

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 dobrovolnících 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 odstupu 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 tobolky:

Čištěný slunečnicový olej
Sójový lecithin (E 322)

Složení obalu tobolky:

Želatina (E 441)
Glycerol (E 422)
Oxid titaničitý (E 171)
Čištěná voda

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

56/056/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.1. 1997 / 30.3.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 2. 2026