

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Utrogestan, 200 mg, kapsułki dopochwowe, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dopochwowa, miękka zawiera 200 mg progesteronu (mikronizowanego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka dopochwowa, miękka zawiera 2 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dopochwowa, miękka

Żółtawe, owalne (o wymiarach około 15,01 mm x 9,1 mm) kapsułki dopochwowe 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, soję, orzeszki ziemne (patrz punkt 4.4) 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, PPRM) (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 i należy go stosować wyłącznie zgodnie ze wskazaniami określonymi w punkcie 4.1.
- 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.

Ostrzeżenia dotyczące suplementacji fazy lutealnej podczas cykli stosowania technik wspomaganego rozrodu:

- Produkt leczniczy Utrogestan należy stosować tylko w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży i musi być stosowany wyłącznie dopochwowo.
- Produkt leczniczy Utrogestan nie jest przeznaczony do powstrzymywania **zagrożającego** porodu przedwczesnego.

Środki ostrożności:

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

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.

Substancja pomocnicza

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 muszą unikać stosowania tego produktu (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Utrogestan zawiera wysoko oczyszczony olej słonecznikowy, dla którego częstość występowania nadwrażliwości u dorosłych jest bardzo rzadka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, o których wiadomo, że indukują wątrobowy enzym CYP450-3A4, takie jak barbiturany, leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, karbamazepina), ryfampicyna a także produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), mogą przyspieszać eliminację progesteronu. Ketokonazol i inne inhibitory CYP450-3A4 mogą zwiększać ekspozycję na progesteron w osoczu.

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 obsługiwanie maszyn

Produkt Utrogestan nie ma wpływu lub wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u niektórych osób mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie. W przypadku ich wystąpienia, pacjentki nie powinny prowadzić pojazdów ani obsługiwać 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja 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	Zmęczenie Uczucie pieczenia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy

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 ciała 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 ścięczenie 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 (EPPIC 2021) wykazała, że progesteron podawany dopochwowo zmniejszył 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

Wchłanianie

Mikronizowany progesteron jest szybko wchłaniany po podaniu dopochwowym. W przeciwieństwie do progesteronu podawanego doustnie, progesteron podawany dopochwowo nie podlega efektowi pierwszego przejścia przez przewód pokarmowy i wątrobę. W wyniku tzw. efektu pierwszego przejścia macicznego uzyskuje się względnie wysokie stężenia w macicy i okolicznych tkankach, przy jednocześnie niskiej ogólnoustrojowej ekspozycji na progesteron i jego metabolity.

Ekspozycja w osoczu po podaniu różnych dawek dopochwowych (np. od 200 mg do 600 mg) ma charakter nieliniowy i wzrasta mniej niż proporcjonalnie do dawki. W opisywanym badaniu klinicznym podawanie dopochwowo dawki 600 mg progesteronu na dobę prowadziło do stabilnych stężeń w osoczu przez cały okres podawania, z najwyższym średnim stężeniem w osoczu wynoszącym około 11,6 ng/ml.

Dystrybucja

Progesteron mikronizowany podawany dopochwowo przechodzi pierwszy cykl metaboliczny w macicy, co prowadzi do większych stężeń hormonu w macicy i otaczających tkankach.

Niewielka ilość wchłoniętego progesteronu jest transportowana przez naczynia limfatyczne i krwionośne, a około 96–99% wiąże się z białkami surowicy, głównie z albuminą surowicy (50–54%) oraz transkortyną (43–48%).

Metabolizm

Po podaniu dopochwowym, obserwowane stężenia pregnanolonu i 5 α -dihydroprogesteronu są bardzo małe ze względu na brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Eliminacja

95% progesteronu jest wydalane z moczem jako metabolity sprzężone z kwasem glukuronowym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Utrogestan wywiera działanie miejscowe w obrębie pochwy i macicy. Skuteczność dopochwowo podawanego progesteronu zależy od całkowitej ilości progesteronu gromadzącego się w endometrium, a nie od ilości wchłanianej do krążenia ogólnoustrojowego.

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 (E 322)

Otoczka kapsułki:

Żelatyna (E 441)
Glicerol (E 422)
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 dopochwowych, miękkich.
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

04-02-2026