

## 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:

<b>Systémová třída orgánů</b>	<b>Velmi vzácné ≤1/10 000</b>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Citlivost prsů Zkrácení menstruačního cyklu Intermenstruační krvácení
<b>Poruchy nervového systému</b>	Somnolence Přechodná závrať Malátnost Bolesti hlavy
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea
<b>Různé</b>	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](http://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