

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20000688
B6/MAT/M6-51111
21-07-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Утрогестан 100 mg капсули, меки
Utrogestan® 100 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула Утрогестан съдържа като активно вещество 100 mg прогестерон (*progesterone*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, меки
Кръгли, бледо жълти капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорално и вагинално приложение.

Перорално приложение

Гинекология

- Заболявания, свързани с прогестеронов дефицит:
 - пременструален синдром;
 - нередовна менструация, следствие на олигоовулация или ановулация;
 - доброкачествена мастопатия;
 - пременопауза.
- Хормонално заместително лечение след менопаузата (в допълнение към терапия с естроген);
- Стерилитет поради недостатъчност на лутеалната фаза.

Акушерство

- Лечение на заплашващ аборт или предотвратяване на повторни аборти, дължащи се на доказана недостатъчност на лутеалната фаза;
- Лечение на преждевременно раждане.

Вагинално приложение

Вагиналното приложение е алтернативно на пероралното.

1. По-специално има следните показания:

- Прогестероново заместване при тотален прогестеронов дефицит (донация на ооцити) при жени без овариална функция;
- Допълване на лутеалната фаза при *in vitro* оплождащ цикъл (IVF);
- Допълване на лутеалната фаза при спонтанни и индуцирани цикли в случаите на субфертилитет, първична или вторична овариална недостатъчност, особено при ановулация;



- В случай на заплашващ аборт или предотвратяване на повторни аборти, дължащи се на доказана недостатъчност на лутеалната фаза (до 12 гестационна седмица).
2. Всички други индикации за перорално приложение на прогестерон при условие, че са налице:
- нежелани ефекти при перорално приложение на прогестерон (сомнолентност);
 - противопоказания за перорално приложение (чернодробно заболяване).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Необходимо е стриктно спазване на дозовите режими при всички показания.

Перорално приложение:

Обичайната доза е 200-300 mg (2 или 3 капсули), разделени в два приема (напр. 2 капсули вечер преди лягане и още 1 капсула сутрин, ако е необходимо).

- при недостатъчност на лутеалната фаза (пременструален синдром, нередовна менструация, пременопауза, доброкачествена мастопатия): дозата е 2 или 3 капсули дневно за цикъл от 10 дни, обикновено от 17 до 26 ден на менструалния цикъл.
- при хормонално заместителна терапия (ХЗТ) след менопауза: не се препоръчва изолирано естрогенно заместване, поради опасност от ендометриална хиперплазия. Прогестерон се приема като адювант, дозата е 2 капсули дневно за 14 дни (последните две седмици от терапевтичния цикъл), след което хормоналната терапия се спира за 1 седмица. По време на тази една седмица може да се наблюдава кървене.
- при лечение на преждевременно раждане: 400 mg прогестерон на всеки 6 до 8 часа, в зависимост от клиничните резултати, получени при острата фаза, последвани от прием на поддържаща доза (напр. 200 mg x 3 пъти дневно) до 36 гестационна седмица.

Вагиналният път на приложение при тези индикации се използва в случай на:

1. Хепатопатия
2. Нежелани ефекти (сомнолентност), след перорално приложение на прогестерон.

Вагинално приложение:

Обичайната дневна доза е 200 mg прогестерон (по 1 капсула сутрин и вечер преди лягане), като капсулите трябва да се поставят дълбоко във влагалището. Тази доза може да се увеличи в зависимост от индивидуалния клиничен отговор на пациента.

- при недостатъчност на лутеалната фаза (нарушения в овулацията, нередовна менструация): дневната доза е 2 капсули дневно (200 mg) за период от 10 дни, обикновено от 17 до 26 ден на менструалния цикъл.
- при инфертилитет, свързан с недостатъчност на лутеалната фаза (донация на ооцити) първоначалната доза е 1 капсула на 13-ия и 14-ия ден от цикъла на прехвърлянето, после от 15-ия до 25-ия ден от цикъла по 1 капсула сутрин и вечер преди лягане. От 26-ия ден и в случай на бременност, дозата се увеличава с 1 капсула на ден всяка седмица, докато се достигне максимална дневна доза от 6 капсули на ден, разделени в три апликации. Това предписание трябва да продължи до ден 60.
- при допълване на лутеалната фаза при *in vitro* оплождащ цикъл (IVF): препоръчва се приложение на 600 mg капсули на ден (6 капсули, разпределени в три апликации сутрин, на обед и вечер преди лягане), започвайки от деня на HCG инжекцията.
- допълване на лутеалната фаза при спонтанни и индуцирани цикли в случаите на субфертилитет, първична или вторична овариална недостатъчност, особено при олиго-, ановулация: препоръчва се приложение на 2-3 капсули дневно, от 17-ия ден на цикъла в продължение на 10 дни. В случай на аменорея или диагностицирана бременност, лечението трябва да се повтори, колкото е възможно по-скоро.
- в случай на заплашващ аборт или предотвратяване на повторни аборти, дължащи се на доказана недостатъчност на лутеалната фаза: препоръчва се приложение на 200 mg капсули дневно в две апликации до 12-та гестационна седмица.



4.3 Противопоказания

- тежки нарушения на чернодробната функция;
- активна дълбока венозна тромбоза или анамнеза за такова състояние;
- артериални тромбоемболични нарушения или анамнеза за такива състояния;
- подозирани или диагностицирани хормоно-зависими нарушения или тумори на матката, гърдата или яйчниците;
- анамнеза за рак на гърдата;
- недиагностицирано вагинално кървене;
- свръхчувствителност към активното вещество, соев лецитин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението, когато се извършва съгласно препоръчаните дозировки, не е контрацептивен метод.

Менструалният цикъл може да е скъсен и да се наблюдава кървене, ако приемът е започнат прекалено рано, особено преди 15 ден на менструалния цикъл.

При перорално приложение се препоръчва приемът да е на гладно, а не в часовете на хранене. При вагинално приложение, капсулите трябва да се поставят дълбоко във влагалището.

При наличие на маточно кървене Утрогестан не бива да се предписва до установяване на причината за кървенето, за предпочитане чрез ендометриална биопсия.

Тъй като не може да се изключи риск от тромбоемболия и метаболитни нарушения, лечението трябва да се преустанови при поява на някое от следните състояния:

- нарушения на очите като загуба на зрение, диплопия, васкуларни лезии на ретината;
- венозен тромбоемболизъм или тромботични събития;
- тежко главоболие.

Пациенти с анамнеза за тромбофлебит трябва да бъдат внимателно проследявани.

При аменорея по време на лечението, пациентката трябва да си направи тест за бременност.

Повече от половината ранни спонтанни аборти се причиняват от генетични усложнения. Освен това, те могат да са причинени от инфекции или механични травми. В тези случаи, единственият резултат от употребата на прогестерон ще е забавяне на отделянето на мъртвия плод. Поради това, употребата на прогестерон трябва да се резервира само за случаите на дефицит на корпус лутеум.

За лечение на постменопаузални симптоми, ХЗТ трябва да бъде започната само при наличие на симптоми, които негативно повлияват качеството на живот. Във всички случаи трябва да се направи внимателна преценка на рисковете и ползата поне веднъж годишно и ХЗТ трябва да бъде продължена, само ако ползата превъзхожда риска.

При ХЗТ, Утрогестан 100 mg капсули се предписват заедно с естроген-съдържащ продукт. Информацията за този продукт трябва да се има предвид за оценка на общия риск при ХЗТ.

Преди започване на ХЗТ евентуална бременност трябва да бъде изключена. Трябва да се снесе пълна медицинска и семейна анамнеза. Пациентите трябва да минат физически преглед със специален акцент върху теглото, кръвното налягане, сърцето, гърдите, тазовите органи с ендометриална оценка (ако е необходимо), краката и кожата. Периодични изследвания се препоръчват най-малко на всеки шест месеца по време на лечението.

Състояния, изискващи наблюдение при ХЗТ



Ако някое от следните състояния е налично или се е обостряло по време на предходна хормонална терапия или бременност, се налага пациентката да бъде наблюдавана. Трябва да се има предвид, че тези състояния могат да се повторят или да се влошат по време на лечението с Утрогестан. Такива състояния са:

- множествена склероза;
- епилепсия;
- захарен диабет с или без съдови увреждания;
- доброкачествено заболяване на гърдата;
- рискови фактори за естроген-зависими тумори, т.е. 1-ва степен наследственост на рак на гърдата;
- чернодробни нарушения;
- хипертония;
- сърдечни, чернодробни или бъбречни нарушения;
- мигрена;
- астма;
- хорея минор;
- тетания;
- отосклероза;
- лейомиома (маточни фиброзни тумори) или ендометриоза;
- анамнеза или рискови фактори за тромбоемболични нарушения;
- системен лупус еритематозус;
- анамнеза за ендометриална хиперплазия.

Причини за незабавно спиране на ХЗТ

Терапията трябва да бъде прекъсната незабавно в следните случаи:

- поява на мигренозен тип главоболие за първи път
- поява на симптоми на запушване на кръвоносните съдове, напр. зрителни нарушения,
- жълтеница, холестаза, хепатит
- бременност
- значително повишаване на кръвното налягане
- зачестяване на епилептичните припадъци
- развитие на венозна тромбоемболия

Хиперплазия на ендометриума и рак

През първите месеци на лечението може да се наблюдава пробивно кървене и зацапване. Ако те се появят известно време след започване на лечението или продължат след спиране на терапията, трябва да се търси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на малигнен ендометриален процес.

При епидемиологично изследване *Million Women Study* (MWS), 5 годишна употреба на комбинирана (секвенциална или непрекъсната) ХЗТ не увеличава риска от ендометриален рак (RR 1.0 (0.8-1.2)).

Рак на гърдата

За всички ХЗТ, ексцесивният риск става видим в рамките на няколко години употреба и се повишава с продължителността на приема на ХЗТ, но се връща до изходните стойности за няколко (най-много 5) години след спиране на лечението.

Комбинирана естроген/прогестаген терапия

Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване *Women's Health Initiative study* (WHI) епидемиологични изследвания (вкл. *Million Women Study* (MWS)) показват увеличен риск от



развитие на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана естроген/прогестаген ХЗТ за няколко години (вижте точка 4.8).

В проучването MWS относителният риск за рак на гърдата с конюгирани естрогени (CEE) или естрадиол (E2) е по-голям, когато се добави прогестаген, независимо секвенциално или непрекъснато и независимо от типа на прогестагена. Няма доказателства за разлика в риска между различните начини на приложение.

ХЗТ, особено комбинираната естроген/прогестаген терапия, повишава плътността на мамографските изображения, което може да повлияе неблагоприятно радиологичното откриване на рак на гърдата.

Жените на ХЗТ трябва да минават редовен преглед на гърдите и трябва да бъдат информирани как сами да ги преглеждат. Препоръчително е провеждане на редовни мамографски изследвания (ако се сметне за необходимо). Жените с фамилна анамнеза за рак на гърдата трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението.

Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)

Епидемиологични проучвания предполагат, че употребата на ХЗТ е свързана с повишен риск за развитие на дълбока венозна тромбоза или пулмонална емболия.

Установено е, че при здрави жени, които приемат ХЗТ, броят на случаите на ВТЕ, които биха се появили за период от 5 години, е между 2 и 6 (най-близка оценка 4) на 1000 жени на възраст 50-59 години и между 5 и 15 (най-близка оценка 9) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Вероятността за поява на такова събитие е по-голяма през първата година на лечение с ХЗТ, отколкото по-късно.

Поради увеличеният риск за развитие на ВТЕ се изисква повишено внимание при ХЗТ при жени, които са с висок риск за развитие на дълбока венозна тромбоза или пулмонална емболия. Общопризнатите рискови фактори за ВТЕ включват хирургическа интервенция, продължително обездвижване, затлъстяване (Индекс на телесно тегло $> 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозус.

Ако се развие ВТЕ след започване на терапията, приемът трябва да бъде спрян. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар веднага, ако усетят наличието на потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, задух).

Няма единно становище за потенциалната роля на разширените вени при ВТЕ.

Рискът от ВТЕ може временно да се увеличи при дълготрайно обездвижване, голяма травма или голяма хирургическа интервенция. При случаите на продължително обездвижване след хирургическа интервенция, трябва да се има предвид временно преустановяване на терапията преди интервенцията (4-6 седмици по-рано) или при настъпилото обездвижване и възобновяване на лечението след пълно раздвижване на пациентката.

При пациенти с анамнеза за ВТЕ или тромбофилни състояния, трябва да се извърши внимателна оценка на ползата от ХЗТ спрямо риска. Жените, които вече са на антикоагулантна терапия, изискват внимателна преоценка с оглед ползата и риска от ХЗТ.

Коронарна болест на сърцето (КБС)

Няма доказателства от рандомизирани, контролирани проучвания за благоприятен ефект на продължителната комбинирана терапия с конюгирани естрогени и медроксипрогестерон ацетат върху сърдечно-съдовата система. Две големи клинични проучвания (WHI и HERS/Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) са показали възможен риск от сърдечно-съдова



заболеваемост през първата година от употребата и липсата на полза като цяло. За другите продукти на ХЗТ има само ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ползата за сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Поради това не е сигурно дали тези резултати се отнасят и за други ХЗТ продукти.

Инсулт

При проучването WHI се установява повишен риск от исхемичен инсулт при здрави жени по време на лечение с продължителна комбинирана терапия с естрогени и МРА. Установено е, че броят на случаите, в които биха получили инсулт за 5 годишен период, е от 0 до 3 (най-близка оценка 1) на 1000 жени на възраст 50-59 години и от 1 до 9 (най-близка оценка 4) на 1000 жени на възраст 60-69 години. Не е известно дали този повишен риск се отнася и за други ХЗТ продукти.

Други състояния

Няма убедителни доказателства за подобряване на когнитивната функция. Има някои доказателства от проучването WHI за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65 годишна възраст са започнали да приемат продължително комбинирани СЕЕ и МРА. Не е известно дали тези находки се отнасят за по-млади жени в постменопауза или за други продукти на ХЗТ.

В редки случаи доброкачествен и в още по-редки случаи малигнен тумор на черния дроб при отделни случаи на животозастрашаваща интраабдоминална хеморагия се наблюдават след прием на хормонални вещества, като тези, съдържащи се в Утрогестан капсули. Трябва да се има предвид вероятността за рак на черния дроб при поява на болка в горната част на корема, увеличен черен дроб или симптоми на интраабдоминална хеморагия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на прогестерон за период от минимум 12 дни на цикъл е силно препоръчителна по време на хормонално заместителна терапия (ХЗТ), включваща естроген.

Едновременното приложение с други лекарства може да ускори метаболизма на прогестерон, което води до промяна в ефекта му.

Това важи в следните случаи:

- силни ензимни индуктори като барбитурати, антиепилептични агенти (фенитоин), рифампицин, фенилбутазон, спиронолактон и гризеофулвин. Тези лекарства усилват метаболизма в черния дроб;
- някои антибиотици (ампицилин, тетрациклин): настъпва промяна в интестиналната флора, което води до промяна в ентерохепаталния кръговрат на стероидите.

Тъй като тези взаимодействия могат да варират индивидуално, клиничните резултати не винаги могат да се предвидят.

Прогестерон може да повлияе метаболизма на глюкозата (намалява глюкозния толеранс), което води до увеличаване дозата на инсулин и на другите антидиабетни лекарствени продукти при диабетици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приложението на Утрогестан меки капсули не е противопоказано по време на бременност, вкл. първите няколко седмици на бременността (вижте точка 4.1. Терапевтични показания).



Не са провеждани изпитвания за ефекта на Утрогестан върху лактацията и не е известно дали прогестерон се екскретира в кърмата на хора, поради което не се препоръчва прием на Утрогестан (орално или вагинално) по време на лактация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При перорално приложение на Утрогестан са докладвани случаи на сънливост и замайване при пациенти.

Необходимо е повишено внимание при шофиране и работа с машини, поради риска от сънливост и замайване при перорално приложение. При прием на капсулите вечер преди лягане се предотвратява появата на тези нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се класифицират в зависимост от честотата и по системо-органи класове. По честота те се определят като следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-органи класове	Чести нежелани реакции $> 1/100$; $< 1/10$	Нечести нежелани реакции $> 1/1000$; $< 1/100$
Нарушения на възпроизводителната система	Нарушен менструален цикъл Аменорея Кървене извън менструалния цикъл	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Сънливост Краткотрайно замайване
Хепато-билиарни нарушения		Холестатична жълтеница Пруритус Стомашно-чревни нарушения

Сънливост и/или краткотрайно замайване се наблюдават при пациенти с ниски нива на естроген. Тези нежелани реакции са обратими при намаляване дозата на Утрогестан или повишаване дозата на естроген, без да се компрометира терапевтичният успех.

Възможно е скъсяване на менструалния цикъл или кървене по време на цикъла, ако лечението е започнато прекалено рано, особено преди 15-тия ден на цикъла.

Наблюдавани са промени в менструалния цикъл, аменорея и кървене по време на цикъла, които са свързани с употребата на прогестин по принцип.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



В повечето случаи нежеланите реакции, описани в предходната точка, са симптоми на предозиране. Няма докладвани случаи на предозиране при вагинално приложение. При намаляване на дозата, тези симптоми отшумяват спонтанно.

При някои пациенти, обичайната доза може да се окаже твърде висока при наличие на персистираща или повтаряща се неконтролирана ендогенна секреция на прогестерон, значителна чувствителност към продукта или съпътстващи ниски нива на естрадиол в кръвта. В тези случаи трябва да се предприеме някое от следните действия:

- В случай на сънливост или краткотрайно замайване, дозата трябва да се намали постепенно. Респективно, Утрогестан трябва да се прилага вечер преди лягане, за период от 10 дни на цикъл.
- В случай на кървене по време на менструалния цикъл или скъсяване на цикъла, лечението трябва да започне по-късно по време на цикъла (напр. на 19-ия ден от цикъла вместо на 17-ия).
- Жени в перименопауза или жени, провеждащи хормонално заместителна терапия, трябва да се изследват, с оглед установяване на задоволителни нива на естрадиол в кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пикочо-полова система и полови хормони
АТС код: G03DA04

Утрогестан (съдържа прогестерон) значително повишава нивата на прогестерон в плазмата след орално или вагинално приложение, като по този начин може да коригира прогестеронов дефицит.

5.2 Фармакокинетични свойства

Перорално приложение: Повишаване на нивата на прогестерон в кръвта започва от първия час след перорален прием, като максималната плазмена концентрация на прогестерона се наблюдава между 1-ия и 3-ия час след приема. Поради времето на задържане на хормона в тъканта, общата дневна доза трябва да се раздели на две дози, приемани на интервали от приблизително 12 часа, за да може да се осигури насищане за целия 24-часов период.

Вагинално приложение: При приложение на стандартната препоръчителна доза могат да се достигнат и поддържат стабилни физиологични нива на плазмения прогестерон, подобни на тези, достигащи се при лутеална фаза на нормален менструален цикъл.

Утрогестан капсули подготвя ендометриума за имплантиране на зародиша.

При високи дози, достигащи се чрез възходящо увеличаване на дозата и този начин на приложение, могат да се достигнат нива на прогестерон в кръвта, близки до нивата по време на първия триместър от бременността.

Метаболизъм: метаболитите в урината и плазмата са подобни на тези, намерени при физиологичната секреция на корпус лутеум. Основните му метаболити в плазмата са 20-алфа-хидрокси-делта-4-прегненолон и 5-алфа-дихидропрогестерон. Основният метаболит в урината е 3-алфа-5-бета прегнандиол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са известни допълнителни предклинични данни за безопасност, различни от вече представените в други раздели на кратката характеристика на лекарствения продукт.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Слънчогледово масло, рафинирано

Соев лецитин

Капсулна обвивка:

Желатин

Глицерол

Титанов диоксид (E171)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща 1 или 2 PVC/Al блистера.

Един блистер съдържа 15 меки капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД

ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,

1407 София, България

тел.: (02) 906 90 70

факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000688

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2000 г.

Дата на последно подновяване: 05 юли 2011 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
07/2020

