

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Utrogestan<sup>®</sup>, 100 mg, kapsule, meke

Utrogestan<sup>®</sup>, 200 mg, kapsule, meke

INN: progesteron

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Utrogestan, 100 mg, kapsule, meke:*

Jedna kapsula, meka sadrži 100 mg progesterona (mikronizovanog).

*Utrogestan, 200 mg, kapsule, meke:*

Jedna kapsula, meka sadrži 200 mg progesterona (mikronizovanog).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: soja-lecitin.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

*Utrogestan, 100 mg, kapsule, meke:*

Okrugle, meke želatinske kapsule, svetložute boje, ispunjene uljastom suspenzijom beličaste boje.

*Utrogestan, 200 mg, kapsule, meke:*

Ovalne, meke želatinske kapsule, svetložute boje, ispunjene uljastom suspenzijom beličaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Ginekološke:

- Poremećaji uzrokovani progesteronskom insuficijencijom posebno:
  - predmenstrualni sindrom
  - nepravilnosti menstrualnog ciklusa zbog poremećaja ovulacije ili usled anovulacije
  - benigne mastopatije
  - premenopauza
- Hormonska supstituciona terapija u menopauzi (zajedno sa estrogenom)
- Hipofertilitet ili primarni ili sekundarni sterilitet, usled parcijalne ili totalne progesteronske insuficijencije, posebno:
  - disovulacija;
  - nadoknada u lutealnoj fazi u toku *in vitro* fertilizacije (IVF);
  - u programu donacije oocita

#### Akušerske:

- preteći pobačaj ili prevencija habitualnih pobačaja zbog ustanovljene lutealne insuficijencije
- opasnost od prevremenog porođaja (odnosi se isključivo na oralni način primene)
- prevencija prevremenog porođaja, kod žena u riziku, sa kratkom dužinom cerviksa od  $\leq 25$  mm, izmerenom između 16. i 24. nedelje trudnoće (18. i 26. nedelje amenoreje).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Oralna primena

Uobičajena terapijska doza iznosi 200-300 mg progesterona na dan, podeljena u 1-2 doze, 200 mg uveče pre spavanja, i 100 mg ujutru, po potrebi. Lek je najbolje uzimati na prazan želudac.

- *U lutealnoj insuficijenciji (predmenstrualni sindrom, poremećaji menstrualnog ciklusa, premenopauza, benigne mastopatije):* preporučuje se primena u toku 10 dana po ciklusu, od 17-og do 26-og dana ciklusa.
- *Pri hormonskoj supstitucionoj terapiji tokom menopauze:* progesteron treba primeniti zajedno sa estrogenom tokom poslednje dve nedelje svakog terapijskog ciklusa jer izolovana estrogenska terapija nije preporučena (rizik od hiperplazije endometrijuma). Supstituciono lečenje se prekida u trajanju od nedelju dana, kada se obično pojavi krvarenje.
- *U slučaju opasnosti od prevremenog porođaja:* 400 mg progesterona na svakih 6 do 8 sati, u zavisnosti od kliničkih rezultata u akutnoj fazi, a zatim sledi doza održavanja (na primer, 3 x 200 mg na dan) do 36-te nedelje trudnoće.

##### Vaginalna primena

Vaginalni put primene leka je alternativa oralnoj primeni za sve indikacije u slučaju pojave neželjenih reakcija i kod kontraindikacija u slučaju oralne primene leka.

Svaku kapsulu treba staviti što dublje u vaginu.

Uobičajenu terapijsku dozu koja iznosi 200 mg progesterona na dan (1 kapsula od 200 mg ili dve kapsule od 100 mg podeljenih u dve doze, 1 ujutru i 1 uveče), potrebno je što dublje aplikovati u vaginu. Ova doza se može povećati zavisno od terapijskog odgovora pacijentkinje.

- *U parcijalnoj lutealnoj insuficijenciji (disovulacija, poremećaji menstrualnog ciklusa):* preporučuje se primena 200 mg progesterona na dan, u toku 10 dana po ciklusu, od 17-og do 26-og dana ciklusa.
- *U slučaju steriliteta usled totalne progesteronske insuficijencije (u programu donacije oocita)*
  - 100 mg progesterona na dan, 13-og i 14-og dana ciklusa transfera, zatim
  - 100 mg progesterona ujutru i 100 mg uveče, od 15-og do 25-og dana ciklusa;
  - počev od 26-og dana menstrualnog ciklusa, u slučaju pojave trudnoće, dnevna doza se može povećavati svake nedelje za 100 mg na dan, do maksimalne doze od 600 mg progesterona, podeljene u tri pojedinačne doze. Ova šema doziranja se primenjuje do 60-og dana.
- *Nadoknada u lutealnoj fazi u toku ciklusa in vitro fertilizacije (IVF):* lečenje započinje na veče izvršenog transfera, sa prosečnom dozom od 600 mg progesterona na dan, podeljeno u 3 pojedinačne doze, ujutru, u podne i uveče.
- *Preteći pobačaj ili prevencija habitualnog pobačaja usled lutealne insuficijencije*  
Preporučena dnevna doza je 200-400 mg progesterona, podeljena u dve pojedinačne doze, do 12. nedelje trudnoće.
- *Za prevenciju preranog porođaja kod žena sa kratkom dužinom grlića materice,* doza je 200 mg dnevno, uveče u vreme spavanja, između 20. i 34. nedelje trudnoće.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na kikiriki ili soju, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Teški poremećaj funkcije jetre,

- Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje,
- Karcinom dojke ili reproduktivnog sistema,
- Tromboflebitis,
- Tromboembolijski poremećaji,
- Moždani udar,
- Porfirija.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapija ovim lekom nema kontracepcijsko dejstvo kada se upotrebljava u skladu sa preporukama.

Više od polovine ranih spontanih pobačaja nastaje zbog genetskih poremećaja. U drugim slučajevima, infekcije i mehanički poremećaji mogu da izazovu rani pobačaj. Stoga bi jedini efekat primene progesterona bio odlaganje izbacivanja mrtvog embriona. Primena progesterona se mora ograničiti na slučajeve lutealne insuficijencije.

Tokom primene mikronizovanog progesterona u drugom i trećem trimestru trudnoće su zabeleženi slučajevi bolesti jetre kao što je hepatocelularna bolest i slučajevi holestatske žutice u trudnoći.

Ukoliko se sa lečenjem započne suviše rano, posebno pre 15-og dana menstrualnog ciklusa, moguća je pojava krvarenja ili skraćenja menstrualnog ciklusa.

Neophodno je da pacijentkinje svaku kapsulu stave što dublje u vaginu, pri vaginalnom načinu primene.

U slučaju pojave krvarenja iz materice, ne preporučuje se propisivanje ovog leka pre otkrivanja uzroka krvarenja, posebno pregledom endometrijuma.

Zbog tromboembolijskog i metaboličkog rizika koji se ne mogu u potpunosti izbeći, lečenje treba prekinuti u slučaju pojave:

- poremećaja vida kao što su gubitak vida, proptoza ili diplopija, papiloedem, vaskularne lezije retine;
- venske tromboembolije ili trombotičkih događaja bez obzira na njihovu lokalizaciju;
- migrena ili (teška) glavobolja.

U slučaju ranijeg tromboflebitisa, pacijentkinju treba pažljivo pratiti.

U slučaju pojave amenoreje tokom lečenja, obavezno isključiti trudnoću kao mogući uzrok.

Lek Utrogestan se koristi zajedno sa estrogenima u hormonskoj supstitucionoj terapiji kod žena u menopauzi (HST). Epidemiološki podaci ukazuju da je upotreba HST povezana sa povećanim rizikom od nastanka duboke venske tromboze ili plućne embolije (za više informacija o ovom riziku konsultovati Sažetak karakteristika leka za istovremeno propisani preparat estrogena).

Postoje podaci o blago povećanom riziku od nastanka karcinoma dojke kod žena koje su uzimale estrogensku supstitucionu terapiju (za više informacija o ovom riziku konsultovati Sažetak karakteristika leka za istovremeno propisani preparat estrogena). Nije poznato da li istovremena upotreba progesterona utiče na povećanje ovog rizika kod žena u postmenopauzi koje uzimaju hormonsku supstitucionu terapiju.

Pre početka ili prilikom ponovne primene HST, neophodno je uraditi kompletnu detaljnu ličnu i porodičnu anamnezu. Imajući u vidu ove podatke, navedene kontraindikacije i upozorenja o primeni preparata, potrebno je obaviti lekarski pregled (detaljan ginekološki pregled i pregled dojki). U toku lečenja preporučuju se periodične kontrole koje su individualno prilagođene u pogledu učestalosti i obima. Pacijentkinje treba upozoriti da obavezno obaveste svog lekara ili medicinsku sestru ukoliko primete određene promene na dojkama. Sva ispitivanja, uključujući mamografiju i citološki nalaz cerviksa treba obaviti prema prihvaćenim principima dijagnostikovanja, uzimajući u obzir i mogućnost modifikacije u skladu sa individualnim kliničkim zahtevima.

Lek Utrogestan treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa stanjima koja mogu biti pogoršana usled retencije tečnosti (npr. hipertenzija, oboljenje srca, bolesti bubrega, epilepsija, migrena, astma); kod pacijenata sa istorijom depresije, dijabetesa, blage do umerene disfunkcije jetre, migrene, fotosenzitivnosti i kod dojilja.

Lek Utrogestan sadrži pomoćnu supstancu soju-lecitin. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Tokom hormonske supstitucione terapije estrogenima u menopauzi, neophodno je uključiti u terapiju i progesteron, u trajanju od 12 dana u toku meseca.

Interakcija sa drugim lekovima, može ubrzati metabolizam progesterona i na taj način dovesti do promene u dejstvu leka.

Ovo se odnosi na:

- Snažne induktore enzima, kao što su barbiturati, antiepileptici (fenitoin), rifampicin, fenilbutazon, spironolakton i grizeofulvin. Ovi lekovi uslovljavaju povećanje metabolizma u jetri.
- Pojedini antibiotici (ampicilin, tetraciklini): remete crevnu floru izazivajući promene u enterohepatičnom ciklusu steroida.
- Lek Utrogestan može uticati na dejstvo bromokriptina i može povećati koncentraciju ciklosporina u plazmi.
- Lek Utrogestan može uticati na rezultate endokrinoloških laboratorijskih testova ili testova funkcije jetre.

Treba napomenuti da se ove interakcije razlikuju od osobe do osobe i da klinički rezultati nisu striktno predvidljivi.

Lek Utrogestan može uticati na rezultate laboratorijskih analiza funkcije jetre i/ili endokrine funkcije.

Metabolizam progesterona posredovan humanim mikrozomima jetre je inhibiran ketokonazolom (koji je poznati inhibitor citohroma P4503A4). Ovi rezultati pokazuju da ketokonazol može da poveća bioraspoloživost progesterona. Klinički značaj ovih *in vitro* nalaza nije poznat.

Progestini mogu usloviti smanjenje tolerancije glukoze i tako izazvati povećanje potreba za insulinom ili drugim antidijabeticima kod pacijenata sa dijabetesom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Mnoga epidemiološka istraživanja nisu pokazala bilo kakvu povezanost između primene progesterona i malformacije ploda.

##### Dojenje

Studije o izlučivanju progesterona u majčino mleko nisu vršene, stoga primenu progesterona za vreme dojenja treba izbegavati.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Pri oralnoj primeni ovaj lek može izazvati pospanost ili vrtoglavicu, pa je potreban oprez pri upravljanju vozilom ili rukovanju mašinama. Primenom leka uveče pred spavanje mogu se izbeći navedeni simptomi.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Tokom sprovedenih kliničkih studija nije zapažena pojava lokalne nepodnošljivosti (pečenje, pruritus ili leukoreja), uprkos činjenici da je moguća pojava lokalne iritacije (soja-lecitin).

Pri oralnoj primeni kapsula, zapažena su sledeća neželjena dejstva:

Klasa sistema organa	Često ≥1/100 do <1/10	Povremeno ≥1/1000 do <1/100	Retko ≥1/1000 do <1/100	Veoma retko <1/10000
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaji menstrualnog ciklusa Amenoreja Intermenstrualna krvarenja	Mastodinija		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Pospanost Prolazna vrtoglavica		Depresija
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje Dijareja Konstipacija	Mučnina	
Hepatobilijarni poremećaji		Holestatska žutica		
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaksa Urtikarija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Akne		Melazma

Pospanost ili prolazna vrtoglavica se mogu javiti posebno u slučaju istovremene hipoestrogenemije. Smanjenje doze ili ponovno povećanje koncentracije estrogena može smanjiti ova neželjena dejstva.

Ukoliko se sa lečenjem započne suviše rano, posebno pre 15-og dana menstrualnog ciklusa, moguća je pojava krvarenja ili skraćanja menstrualnog ciklusa.

Takođe, može doći do pojave retencije tečnosti, promena u telesnoj masi, promena libida, pojave predmenstrualnih simptoma; takođe, može se javiti melazma, pireksija, insomnija, alopecija, hirzutizam.

Venska tromboembolija, npr. duboka venska tromboza noge ili karlice i plućna embolija, su češći kod pacijenata koji su na hormonskoj supstitucionoj terapiji nego kod pacijenata koji je ne koriste.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja uključuju pospanost, vrtoglavicu, euforiju i dismenoreju, koji sa smanjenjem doze spontano nestaju. Ukoliko je neophodno mogu se sprovesti simptomatske i suportivne mere u terapiji.

U pojedinim slučajevima, uobičajene doze se mogu pokazati kao previsoke i mogu izazvati učestalo ponavljanje nestabilne endogene sekrecije progesterona, posebnu osetljivost ili veoma nisku istovremenu estradiolemiju. U takvim slučajevima potrebno je:

- Tokom 10 dana u mesecu, smanjiti dozu progesterona ili ga primeniti uveče pre spavanja (pri pojavi pospanosti, prolazne vrtoglavice).
- U slučajevima skraćenja ciklusa ili pojave krvarenja, lečenje treba započeti kasnije (na primer, 19-og dana menstrualnog ciklusa umesto 17-og dana).
- U perimenopauzi i tokom hormonske supstitucione terapije u menopauzi treba proveriti da li je koncentracija estradiola u krvi zadovoljavajuća.

Nije zabeležena pojava predoziranja prilikom vaginalnog načina primene.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; derivati pregnena

**ATC šifra:** G03DA04

Lek Utrogestan sadrži progesteron u mikronizovanoj formi i stoga uslovljava značajno povećanje koncentracije progesterona u plazmi nakon oralne i vaginalne primene, na taj način korigujući nedostatak progesterona.

#### 5.2. Farmakokinetički podaci

##### Oralna primena

##### Resorpcija

Mikronizovani progesteron se resorbuje u digestivnom traktu. Koncentracija progesterona u plazmi se povećava tokom prvog sata nakon primene, dostižući maksimalne koncentracije 1-3 sata od početka uzimanja leka. Farmakokinetička ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su da nakon istovremenog uzimanja dve kapsule leka Utrogestan od 100 mg, koncentracija progesterona u plazmi raste od prosečno 0,13 nanograma/mL do 4,25 nanograma/mL nakon prvog sata, 11,75 nanograma/mL nakon dva sata, 8,37 nanograma/mL nakon 4 sata, 2,00 nanograma/mL nakon 6 sati i zatim 1,64 nanograma/mL nakon 8 sati. Da bi se obezbedila optimalna koncentracija progesterona u toku 24 sata, uzimajući u obzir vreme zadržavanja progesterona u tkivu, neophodno je dnevnu dozu leka podeliti na dve jednokratne doze sa razmakom od 12 sati. Postoje značajne interindividualne razlike, ali jedna osoba zadržava ista farmakokinetička svojstva tokom nekoliko meseci, što omogućava lakše individualno prilagođavanje doze.

### Biotransformacija

Glavni metaboliti u plazmi su 20alfa-hidroksi-delta-4alfa-pregnanolon i 5alfa-dihidroprogesteron. Pri izlučivanju urinom, 95% su konjugovani metaboliti glukuronida, uglavnom kao 3alfa,5beta-pregnanediola (pregnandiol).

Metaboliti koji se pojavljuju u plazmi i urinu su identični onima koji se javljaju u toku fiziološke sekrecije žutog tela.

### Vaginalna primena

#### Resorpcija

Vaginalno primenjen progesteron se brzo resorbuje u vaginalnoj mukozi, što pokazuju i visoke koncentracije progesterona u plazmi 1 sat nakon primene.

Maksimalna koncentracija progesterona u plazmi se postiže nakon 2 do 6 sati, a srednja koncentracija od 9,7 nanograma/mL se održava tokom 24 sata nakon primene 100 mg leka ujutro i 100 mg leka uveče. Prosečna preporučena doza će uspostaviti koncentraciju progesterona u plazmi u stanju ravnoteže, sličnu onoj koja je zabeležena tokom lutealne faze normalnog ovulacijskog ciklusa. Male razlike koncentracije progesterona među pacijentkinjama omogućavaju predviđanje odgovora koji se očekuju sa standardnom dozom.

Sa dozom progesterona koja je veća od 200 mg dnevno, postižu se koncentracije slične onima u prvom trimestru trudnoće.

### Biotransformacija

Koncentracija 5beta-pregnanolona u plazmi je povećana. Izlučuje se urinom uglavnom u obliku 3alfa,5beta-pregnanediola (pregnandiol), kako je zabeleženo progresivnim porastom njegove koncentracije (maksimalna koncentracija od 142 nanograma/mL nakon 6 sati).

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nema pretkliničkih podataka relevantnih za bezbednu primenu leka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule:

ulje suncokreta,  
soja-lecitin.

#### Sastav omotača kapsule:

želatin,  
glicerol,  
titan-dioksid (E 171),  
voda, prečišćena.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Utrogestan, 100 mg, kapsule, meke:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 15 kapsula, mekih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

*Utrogestan, 200 mg, kapsule, meke:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 7 kapsula, mekih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 14 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BIESSEN PHARMA DOO BEOGRAD

Rudnička 9, Beograd - Vračar

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Utrogestan, 100 mg, kapsule, meke:* 515-01-01760-19-002

*Utrogestan, 200 mg, kapsule, meke:* 515-01-01763-19-002

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 21.07.2009

Datum poslednje obnove dozvole: 08.05.2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2020.