



## Кратка характеристика на продукта

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12338/06-0204	
628/17.01.06	

1. Търговско име на лекарствения продукт  
**UTROGESTAN®**  
**УТРОГЕСТАН®**

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула Утрогестан съдържа като лекарствено вещество:

Progesterone 100 mg

За помощните вещества виж т.б.1.

### 3. Лекарствена форма

Меки капсули за орално и вагинално приложение.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Заболявания, свързани с прогестеронов дефицит:

##### Перорален път:

- пременструален синдром
- нередовна менструация, следствие на дисовулация или ановулация
- доброкачествена мастопатия
- пременопауза
- менопауза (в допълнение към терапия с естроген)

##### Вагинален път:

Вагиналният път е алтернативен на пероралния.

#### 1. По специално има следните индикации:

- прогестероново заместване при тотален прогестеронов дефицит (донация на ооцити) у жени без овариална функция.
  - Допълване на лутеалната фаза при ин витро оплождащ цикъл (IVF)
  - Допълване на лутеалната фаза при спонтанни и индуцирани цикли в случаите на хипофертилитет, първична или вторична овариална недостатъчност, особено при дисовулация
  - В случай на заплашващ аборт или предотвратяване на повторни аборти, дължащи се на доказана лутеална недостатъчност (до 12 гестационна седмица)
2. Всички други индикации за перорално приложение на прогестерон при условие, че са налице:
- нежелани ефекти при перорална употреба на прогестерон (сомнолентност)
  - контраиндикации за перорална употреба (чернодробно заболяване).

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Необходимо е стриктно спазване на дозовите режими при всички показания.

Независимо от терапевтичното показание и пътя на въвеждане (перорален или вагинален), максималната еднократна доза не бива да превишава 200 mg.

##### Перорален път на приложение:

При прогестеронова недостатъчност средната доза на ден е 200-300 mg (2 или 3 капсули) в два приема; 1 капсула сутрин и 1 или 2 капсули вечер преди лягане.

При лутеална инсуфициенция (пременструален синдром, доброкачествена мастопатия, нередовна менструация, пременопауза) – дозата е 2 или 3 капсули дневно за цикъл от 10 дни, обикновено от 17 до 26 ден на менструалния цикъл.

При хормонална заместваща терапия при менопауза: не се съпоставя изолирано естрогенно заместване, поради опасност от ендометриална хиперплазия. Дозата е 2





## Кратка характеристика на продукта

капсули дневно за 14 дни (последните две седмици от терапевтичния цикъл), след което хормоналната терапия се спира за 1 седмица.

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

1. Хепатопатия
2. Нежелани ефекти, следствие на прогестерона, след орална употреба (сомнолентност).

Вагинален път на приложение:

**Прогестероново заместване при тотален прогестеронов дефицит (донация на ооцити) у жени без овариална функция**

В допълнение на съответната естрогенна терапия:

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 максимум от 6 капсули на ден, разделени в три апликации. Това предписание трябва да продължи до 12-та гестационна седмица.

**Допълване на лутеалната фаза при ин витро оплождащ цикъл (IVF)**

Препоръчва се приложение на 4–6 капсули на ден, започвайки от деня на HCG инжекцията до 12-та седмица от бременността.

**Допълване на лутеалната фаза при спонтанни и индуцирани цикли в случаите на хипофертилитет, първична или вторична овариална недостатъчност, особено при дисовулация**

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 лутеална недостатъчност.**

Препоръчва се приложение на 2-4 капсули дневно в две апликации.

Лечението да не продължава по-дълго от 12-та гестационна седмица!

### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към някоя от съставките на Утрогестан
- тромбофлебити, тромбоемболични заболявания, церебрална апоплексия
- карцином на млечната жлеза или гениталните органи
- недиагностицирано вагинално кървотечение
- чернодробни заболявания или нарушена чернодробна функция
- порфирия
- начален аборт

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

При перорален път на приложение се препоръчва приемът да е на гладно, а не в часовете на хранене.

При вагиналният път на приложение капсулите да се поставят дълбоко във вагината.

- Употребата на прогестерон трябва да се резервира за случаите на дефицит на корпус лутеум.
- Лечението в посочените случаи не е контрацептивно.
- Повечето от половината от ранните спонтанни аборти се дължат на генетични увреждания. Инфекциозни заболявания и механични увреждания могат да предизвикат преждевременни аборти. В такъв случай ефектът на прогестерона ще бъде само да забави изхвърлянето на умрелия плод (или прекъсването на неутрогесираща бременност).





## Кратка характеристика на продукта

- В изключително редки случаи се съобщава за чернодробна цитолиза или холестаза, възникнали при приложението на микронизиран прогестерон по време на 2-ия и 3-ия триместър от бременността.

### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Кетоконазол е инхибитор на цитохром P450 3A4 ензимите и инхибира метаболизма на прогестерон, което води до повишаване на бионаличността на прогестерон. Лекарствата ензимни индуктори като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, фенилбутазон могат да намалят бионаличността и ефикасността на прогестерон. Прогестерон инхибира метаболизма на циклоспорин и теофилин, като повишава плазмените им нива, фармакологичния ефект и риска от токсичност.

Прогестерон повишава HDL-холестерола.

Рядко прогестерон може да повлияе метаболизма на глюкозата и дозата на антидиабетните лекарствени продукти трябва да се коригира.

Прогестерон може да предизвика фалшиви резултати при диагностични тестове на дигоксин, тироидни хормони, коагулиращи фактори (протромбин, антипротромбин III, фактори VII, VIII и X).

Хроничното тютюнопушене намалява бионаличността на прогестерон, а хроничното използване на алкохол повишава бионаличността на прогестерон.

### 4.6 Бременност и кърмене

В резултат от множеството епидемиологични проучвания, проведени при над 1000 пациентки не е установена връзка между употребата на Утрогестан и появата на фетални малформации.

Няма точни данни за ефекта на Утрогестан върху лактацията, поради което не се препоръчва приемането на Утрогестан (орално или вагинално) по време на лактация.

### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Макар и рядко Утрогестан може да предизвика отпуснатост и замаяване, затова е нужно внимание при шофиране и работа с машини.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

#### При перорално приложение

- Сомнолентност и замаяване могат да се появят понякога 1-3 часа след приемането на Утрогестан.

В този случай би могло да се предприеме някое от следните действия:

- ✓ Да се намали количеството на еднократно приеманата доза Утрогестан;
- ✓ Да се промени режимът на дозиране (напр. ако дозировката е 200 mg дневно, тя да се приема на гладно вечер преди лягане);
- ✓ Да се премине към вагинален път на приложение.

- Скъсяване на менструалния цикъл или кървене по време на цикъла.

В този случай лечението би могло да започне по-късно по време на цикъла (напр. на 19-ия ден от цикъла вместо на 17-ия).

Обикновено тези нежелани лекарствени реакции настъпват в резултат от предозиране.

Наличието на фъстъчено масло и соев лецитин като помощни вещества би могло да доведе до появата на алергични реакции (анафилактичен шок, уртикария).

#### При вагинално приложение

- не е наблюдавана местна реакция на непоносимост (течения, гургулитус или дразнене) по време на проведено лечение при различни клинични изпитвания;
- не са наблюдавани замаяване и сомнолентност.

### 4.9 Предозиране





## Кратка характеристика на продукта

- еуфория
- дисменорея
- гадене, повръщане
- сомнолентност

Лечението е симптоматично.

При предозиране може да се появи преждевременно кървене или скъсяване на цикъла. В тези случаи лечението може да започне от 19-ия ден на цикъла, а не от 17-ия ден.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Характерни са тези за натуралния прогестерон, а именно: свързване с интрацелуларни рецептори в специфични таргетни органи, като вагина, матка, млечни жлези, аденохипофиза. Свързването със специфичните стероидни рецептори обуславя ефекта на прогестерона, а именно:

- гестаген
- антиестроген
- антиалдостерон
- слаб антиандроген

Ефектите на прогестерона са главно върху матката – прогестеронът индуцира развитието на секреторния ендометриум във втората половина на менструалния цикъл, подготвяйки ендометриума за имплантацията на оплодената яйцеклетка. По време на бременност, секретията на прогестерон подтиска контрактилитета на матката и спомага за задържане на бременността.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

При перорален път на приложение:

##### 1. Абсорбция:

Микронизираният прогестерон се абсорбира през гастро-интестиналния тракт. Прогестерон има кратък полуживот и се подлага на first pass-ефект в голяма степен. Плазмените нива на прогестерона се увеличават през първия час след приема, като достигат максимум между първия и третия час. Фармакокинетичните проучвания върху доброволци сочат, че след приемането на две капсули едновременно, плазменото ниво на прогестерона се увеличава от 0.13 ng/ml (средно) до 4.25 ng/ml на първия час, до 11.75 ng/ml на втория час и спада до 8.37 ng/ml на четвъртия час, 2.00 ng/ml на шестия час и 1.64 ng/ml на осмия час.

Приемът на Утрогестан 100 mg сутрин (9 ч.) и 200 mg вечер (21 ч.) корелира линейно с получените максимални плазмени концентрации – съответно 7.14 ng/ml (измерени сутрин в 10 ч.) и 14.9 ng/ml (измерени вечер в 22 ч.).

##### 2. Разпределение:

Прогестерон се свързва в голям процент с плазмените протеини (96-99%), от които основно значение има албумин (50-54%) и транскортин (43-48%).

Имайки предвид разпределението на прогестерона в тъканите, е необходимо предписаната дневна доза да се раздели на два приема през 12 часа.

Въпреки индивидуалните различия, отделният индивид има еднакви фармакокинетични характеристики в продължение на месеци, което позволява добра адаптация на организма към лечението.

##### 3. Метаболизъм:

Основните метаболити в плазмата са 20 $\alpha$ -хидрокси-С-4 $\alpha$ -прегнанолон и 5 $\alpha$ -дихидропрогестерон.

##### 4. Елиминиране:





## Кратка характеристика на продукта

Елиминирането през урината е в рамките на 95% под формата на глюкуроконюгирани метаболити, най-вече 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -прегнандиол. Метаболитите в урината са подобни на тези, намерени през физиологичната секреция на корпус лутеум.

### При вагиналният път на приложение:

#### 1. Абсорбция:

Бързо се абсорбира, тъй като високи плазмени нива се наблюдават още през първия час. При прилагане на 100 mg сутрин и вечер максималната плазмена концентрация на прогестерона се наблюдава между 2-ия и 6-ия час след прилагането и остава средно 9.7 ng/ml за повече от 24 часа. При фармакокинетично изследване на доброволци (18 жени), бионаличността на прогестерон след прием на 200 mg Утрогестан перорално и вагинално, се е установило, че бионаличността на прогестерона след вагинално приложение е 3 пъти по-голяма (AUC – 359  $\pm$  44  $\mu$ g.h/L) от тази при перорално приложение (AUC – 114  $\pm$  32  $\mu$ g.h/L), но не е пропорционална на дозата (AUC – 359  $\pm$  44  $\mu$ g.h/L при вагинално приложение на 200 mg и AUC – 462  $\pm$  63  $\mu$ g.h/L при вагинално приложение на 400 mg).

Това означава, че предписаният прием осигурява стабилна и физиологична плазмена концентрация на прогестерона, подобно на лутеалната фаза при нормален овариален цикъл. Индивидуалните различия са много малки и не пречат да се прилага стандартната схема.

При дози по-големи от 200 mg дневно, концентрацията на прогестерона е подобна на тази през първите 3 месеца от бременността.

#### 2. Метаболизъм:

Плазмените нива на 5 $\beta$ -прегнанолона не се увеличават.

#### 3. Елиминиране:

Елиминирането през урината е най-вече под формата на 3 $\alpha$ -, 5 $\beta$ -прегнандиол и се характеризира с прогресивно увеличаване на концентрацията (142 ng/ml-максимална концентрация на 6-ия час).

При вагинален път на приложение микронизираният прогестерон се абсорбира в по-голяма степен, отколкото при перорален път на прием.

Изследване върху доброволци (8 жени с нормален менструален цикъл), при което 300 mg микронизиран прогестерон в мастни капсули е бил приложен вагинално или перорално, се е установило, че на 24-ия час след приложението по-високи серумни нива (13.9 ng/ml) се получават при вагинален път на приложение в сравнение с пероралния (1.9 ng/ml).

### **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 и техните количества**

Arachis oil	149 mg
Soya bean lecithin	1 mg
Gelatine	73.398 mg
Glycerine	30.072 mg
Titanium dioxide (E171)	1.53 mg

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма отбелязани

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4. Специални условия на съхранение**





## Кратка характеристика на продукта

Да се съхранява под 25°C на сухо и защитено от светлина място.

### 6.5 Опаковка

Картонена кутия, съдържаща 2 PVC/Al блистера.  
Един блистер съдържа 15 меки капсули.

### 6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Laboratories BESINS INTERNATIONAL  
3, rue du Bourg L'Abbé  
75003 PARIS

### 8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20000688 / 17.11.2000 г.

### 9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

17.11.2000 г.

### 10. Дата на последната редакция на текста

20 май, 2003 г.

