

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

УТРОЖЕСТАН®
(UTROGESTAN®)

Склад:

діюча речовина: прогестерон;

1 капсула містить прогестерону мікронізованого 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: олія соняшникова, лецитин соєвий, желатин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), вода очищена.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 100 мг: круглі, м'які, желатинові капсули трохи жовтуватого кольору, які містять білувату олійну суспензію;

капсули 200 мг: овальні, м'які, желатинові капсули трохи жовтуватого кольору, які містять білувату олійну суспензію.

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери.
Гестагени. Код АТХ G03D A04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Фармакологічні властивості препарату зумовлені прогестероном – одним з гормонів жовтого тіла, який сприяє утворенню нормального секреторного ендометрія у жінок. Викликає перехід слизової оболонки матки з фази проліферації у секреторну фазу, а після запліднення сприяє її переходу в стан, необхідний для розвитку заплідненої яйцеклітини. Зменшує збудливість та скоротливість мускулатури матки та маткових труб. Не має андрогенної активності. Виявляє блокуючу дію на секрецію гіпоталамічних факторів вивільнення ЛГ та ФСГ, пригнічує

утворення гіпофізом гонадотропних гормонів та овуляцію.

Фармакокінетика.

Пероральне застосування

Рівень підвищення прогестерону в плазмі спостерігається з першої години після всмоктування препарату у травному тракті. Найвищий рівень прогестерону в плазмі крові спостерігається через 1–3 години після прийому препарату (після 1 години – 4,25 нг/мл, після 2 годин – 11,75 нг/мл, після 4 годин – 8,37 нг/мл, після 6 годин – 2 нг/мл та 1,64 нг/мл після 8 годин). Основними метаболітами прогестерону в плазмі є 20-альфагідроксидельта-4-альфапрегнанолон та 5-альфадигідропрогестерон. Виводиться препарат із сечею у вигляді глюкуронових метаболітів, основним з яких є 3-альфа, 5-бетапрегнанендіол (прегнандіол). Ці метаболіти ідентичні метаболітам, які утворюються при фізіологічній секреції жовтого тіла.

Інтравагінальне застосування

Після введення у піхву прогестерон швидко всмоктується слизовою оболонкою.

Підвищення рівня прогестерону в плазмі починається з першої години, найбільш високий рівень у плазмі крові досягається через 1–3 години після застосування.

При середній дозі (100 мг прогестерону на ніч) Утрожестан® дає змогу досягти і підтримувати фізіологічний і стабільний рівень плазмового прогестерону (у середньому на рівні 9,7 нг/мл), подібний до такого в лютеїновій фазі менструального циклу з нормальною овуляцією. Таким чином, Утрожестан® стимулює адекватне дозрівання ендометрія, сприяє імплантації ембріона.

При більш високих дозах (вище 200 мг на добу), що збільшуються поступово, вагінальний спосіб застосування дає змогу досягти рівня прогестерону в плазмі, подібного до такого під час першого триместру вагітності.

Метаболізм. Метаболіти в плазмі і сечі ідентичні метаболітам, виявленим в ході фізіологічної секреції жовтого тіла яєчника: у плазмі йдеться, головним чином, про 20-альфагідроксидельта-4-альфапрегнанолон та 5-альфадигідропрогестерон. Екскреція з сечею здійснюється на 95% у формі глюкуронових метаболітів, основним компонентом яких є 3-альфа, 5-бетапрегнанендіол (прегнандіол).

Клінічні характеристики.

Показання.

Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону.

Пероральне застосування

Гінекологічні:

– порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме:

- передменструальний синдром,

- порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція),
- фіброзно-кістозна мастопатія,
- передклімактеричний період;

- замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією);

- безплідність при лютеїновій недостатності.

Акушерські:

- профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності;

- загроза передчасних пологів.

Інтравагінальне застосування

- Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин).

- Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності.

- Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі.

- Неможливість або обмеження перорального застосування препарату.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.
- Тяжкі порушення функцій печінки.
- Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів.
- Недіагностовані вагінальні кровотечі.
- Невдалий або неповний аборт.
- Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення.
- Крововилив у мозок.
- Порфірія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При гормональній терапії менопаузи естрогенами нагально рекомендується призначення

прогестерону не пізніше ніж на 12-у добу циклу.

Якщо при лікуванні загрози передчасних пологів Утрожестан® комбінується з бета-адреноміметиками, дози останніх можна знизити.

Одночасне застосування інших препаратів може змінити метаболізм прогестерону, викликаючи підвищення або зниження концентрації прогестерону в плазмі і, відповідно, призвести до зміни дії препарату.

Потужні індуктори печінкових ферментів, а саме: барбітурати, протиепілептичні препарати (фенітоїн), рифампіцин, фенілбутазон, спіронолактон, гризеофульвін – спричиняють підвищений метаболізм на печінковому рівні.

Деякі антибіотики (ампіциліни, тетрацикліни) можуть спричиняти зміни кишкової мікрофлори, наслідком чого є зміна ентерогепатичного стероїдного циклу.

Відомо, що такі взаємодії препаратів індивідуальні і можуть істотно відрізнятися у різних груп пацієнтів, тому однозначно прогнозувати будь-які клінічні прояви подібних взаємодій неможливо. Всі прогестини можуть зменшувати толерантність до глюкози, що може потребувати підвищення добової дози інсуліну та інших антидіабетичних засобів у хворих на цукровий діабет.

Біодоступність прогестерону може бути зменшена через куріння та збільшена через алкоголь.

Особливості застосування.

Лікування в рекомендованих дозах не має контрацептивного ефекту.

Якщо курс лікування починається дуже рано на початку місячного циклу, особливо до 15-ї доби циклу, можуть спостерігатися скорочення циклу або кровотеча.

У разі маткових кровотеч не призначати препарат без уточнення їх причини, зокрема при обстеженні ендометрію.

З обережністю слід застосовувати пацієнтам із затримкою рідини (наприклад, гіпертонія, захворювання серцево-судинної системи, нирок, у хворих на епілепсію, мігрень, бронхіальну астму), з депресією в анамнезі, з цукровим діабетом, порушеннями функції печінки, фоточутливістю.

Перед призначенням препарату слід ретельно обстежувати пацієнтів з новоутвореннями в сімейному анамнезі та пацієнтів з рецидивуючим холестаазом чи постійним відчуттям свербіжу в період вагітності, порушенням функції печінки, серцевою або нирковою недостатністю, фіброцистною мастопатією, епілепсією, астмою, отосклерозом, цукровим діабетом, розсіяним склерозом, системним червоним вовчаком.

Через тромбоемболічний і метаболічний ризик, який не можна повністю виключити, слід припинити прийом препарату в разі появи:

– зорових порушень, таких як втрата зору, двоїння в очах, судинні ураження сітківки, проптоз, набряк диска зорового нерва;

- тромбоемболічних венозних або тромботичних ускладнень, незалежно від ділянки ураження;
- сильного головного болю, мігрені.

У разі появи аменореї в процесі лікування слід підтвердити або виключити вагітність, яка може бути причиною аменореї.

При вагінальному застосуванні препарату можливі маслянисті виділення, що пов'язано з лікарською формою препарату.

Більше половини ранніх мимовільних абортів викликана генетичними ускладненнями. До того ж інфекційні прояви і механічні порушення можуть бути причиною ранніх абортів; єдиним обґрунтуванням призначення прогестерону тоді була б затримка вигнання мертвого яйця. Отже, призначення прогестерону за рекомендацією лікаря має бути передбачене для випадків, коли секреція прогестерону недостатня.

Перед початком лікування пацієнт повинен пройти ретельне медичне і точне гінекологічне обстеження, включаючи внутрішньовагінальне і мамологічне обстеження, мазок Папаніколау, з урахуванням даних анамнезу, протипоказань і застережних заходів при застосуванні. Під час лікування рекомендується проходити регулярні огляди у лікаря. Жінкам, які отримують замісну гормональну терапію, слід ретельно оцінити всі ризики/користь, пов'язані з терапією.

У пацієнток з постменопаузальними симптомами, які отримують або отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ), існує слабке або помірне збільшення імовірності діагностування раку молочної залози. Це може бути пов'язане з ранньою діагностикою захворювань або фактичною користю ЗГТ, а також їх комбінацією. Ризик діагностики раку молочної залози зростає зі збільшенням тривалості лікування і відновлюється до початкових значень за п'ять років після припинення прийому ЗГТ. Рак молочної залози, що діагностується у пацієнток, які отримують або нещодавно отримували ЗГТ, є менш інвазивним, ніж той, що виникає у жінок, які не пройшли лікування ЗГТ. Лікар повинен обговорити більш високу ймовірність розвитку раку молочної залози з пацієнтками, які будуть отримувати довгострокову гормональну терапію, оцінюючи переваги ЗГТ.

Препарат не слід приймати з їжею, його потрібно приймати перед сном. Одночасний прийом їжі збільшує біодоступність препарату.

Утрожестан містить соєвий лецитин і може спричиняти реакції гіперчутливості (кропив'янку і анафілактичний шок).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Утрожестану® не протипоказане під час вагітності, в тому числі в перші тижні (див. розділ «Показання» (Акушерські показання)).

За період застосування препарату не спостерігалось жодного випадку несприятливої дії препарату на плід.

При застосуванні препарату у другому та третьому триместрах вагітності потрібен контроль функції печінки.

Надходження прогестерону в грудне молоко докладно не вивчалось. Отже, його призначення слід уникати під час годування груддю.

Існують дані про можливий розвиток гіпоспадії при застосуванні прогестагенів під час

вагітності для профілактики звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності, про що повинна бути поінформована пацієнтка.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Водіям транспорту та операторам машин: можливі сонливість і запаморочення, пов'язані з прийомом препарату внутрішньо.

Застосування капсул перед сном дає змогу уникнути цих неприємних наслідків.

Випадки сонливості і запаморочення спостерігалися тільки під час перорального застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Тривалість лікування залежить від характеру захворювання.

Пероральне застосування

У більшості випадків середньодобова доза становить 200–300 мг у 1 або 2 прийоми (200 мг ввечері перед сном та 100 мг вранці, якщо виникає така потреба).

– *При недостатності лютеїнової фази* (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, передменопауза, фіброзно-кістозна мастопатія): приймають протягом 10 діб (зазвичай з 17-ї по 26-у добу циклу включно).

– *При замісній гормонотерапії менопаузи*: оскільки окремо естрогенотерапія не рекомендована, прогестерон необхідно застосовувати як доповнення до неї останні 2 тижні кожного терапевтичного курсу, які настають за однотижневою підтримкою будь-якої замісної терапії, в ході якої може спостерігатися кровотеча відміни.

– *При загрозі передчасних пологів*: приймають 400 мг Утрожестану® через кожні 6–8 годин до зникнення симптомів. Ефективну дозу та кратність застосування підбирають індивідуально, залежно від клінічних проявів загрози передчасних пологів. Після зникнення симптомів дозу Утрожестану® поступово знижують до підтримуючої (наприклад 200 мг 3 рази на добу). У цій дозі препарат можна застосовувати до 36 тижнів вагітності.

Застосування прогестерону після 36 тижнів вагітності не рекомендовано.

Інтравагінальне застосування

Капсули вводити глибоко у піхву в положенні лежачи на спині.

Перед кожним застосуванням препарату необхідно ретельно вимити руки; при цьому потрібно, щоб не залишилось миючого засобу на руках.

У середньому доза становить 200 мг прогестерону на добу (1 капсула по 200 мг або

капсули по 100 мг, розподілених на 2 прийоми, зранку та ввечері, які вводять глибоко у піхву, при необхідності за допомогою аплікатора). Дозу можна збільшити залежно від реакції пацієнтки.

- При частковій недостатності лютеїнової фази (дизовуляція, порушення менструального циклу) добова доза становить 200 мг протягом 10 діб (зазвичай з 17-ї по 26-у добу циклу).

- При повній недостатності лютеїнової фази [повна відсутність прогестерону у жінок з нефункціонуючими (відсутніми) яєчниками (донація яйцеклітин)]: доза прогестерону становить 100 мг на 13-у та 14-у добу циклу переносу. З 15-ї по 25-у добу циклу доза прогестерону становить 200 мг, розподілених на два прийоми (вранці та ввечері). Починаючи з 26-ї доби в разі ранньої діагностики вагітності дозу збільшують поступово кожного тижня на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимуму 600 мг прогестерону на добу, розподілених на три прийоми. Цього дозування слід дотримуватися до 60-го дня.

- Підтримка лютеїнової фази під час проведення циклу екстракорпорального запліднення: лікування проводиться, починаючи з вечора дня переносу ембріона, з розрахунку по 600 мг на добу за 3 прийоми (200 мг одноразово через кожні 8 годин).

- У разі загрози викидня або для профілактики звичних викиднів через лютеїнову недостатність: 200–400 мг на добу (100–200 мг на один прийом через кожні 12 годин) до 12 тижнів вагітності.

- Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі: доза становить 200 мг на добу і застосовується ввечері перед сном з 22-го по 36-ий тиждень вагітності.

Діти.

Клінічні дані щодо застосування препарату дітям відсутні.

Передозування.

Симптоми передозування можуть проявлятися симптоматикою побічних реакцій, в тому числі сонливістю, запамороченням, ейфорією, дисменореєю, зменшенням тривалості циклу, метрорагією.

У деяких осіб звичайна доза може виявитися надмірною через існуючу або вторинну появу нестабільної ендогенної секреції прогестерону, підвищену чутливість до препарату або дуже низький супутній рівень естрадіолу в крові.

У таких випадках слід:

- зменшити дозу прогестерону або призначати прийом прогестерону ввечері перед сном протягом 10 діб за цикл у разі сонливості або скороминущого запаморочення;

- перенести початок лікування на пізніший термін у циклі (наприклад, 19-а доба замість 17-ї) в разі його скорочення або кров'яних виділень;

- перевірити, чи достатній рівень естрадіолу у пацієнтки, яка одержує замісну гормональну

терапію в передменопаузі.

Побічні реакції.

При пероральному застосуванні спостерігалися наведені нижче явища:

Клас системи органів	Часті побічні ефекти > 1/100; < 1/10	Нечасті побічні ефекти > 1/1000; < 1/100	Рідкісні побічні ефекти > 1/10 000; < 1/1000	Дуже рідкісні побічні ефекти < 1/10 000
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	Зміна менструацій Аменореї Переміжні кровотечі	Мастодинія		
Порушення центральної нервової системи	Головні болі	Сонливість Короткочасне відчуття запаморочення		Депресія
Шлунково-кишкові розлади		Блювання Діарея Запор	Нудота	
Гепатобіліарні розлади		Холестатична жовтяниця		
Порушення імунної системи				Кропив'янка
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж Акне		Хлоазма

Також можуть спостерігатись такі прояви побічних реакцій, як зміна лібідо, дискомфорт у грудях, передменструальні симптоми, гіпертермія, безсоння, алопеція, гірсутизм, венозна тромбоемболія, емболія легеневої артерії, затримка рідини, зміна маси тіла, шлунково-кишкові розлади, анафілактичні реакції.

Сонливість і/або скороминуще відчуття запаморочення особливо спостерігаються в разі супутньої гіпоестрогенії. Зменшення дози препарату або збільшення дози естрогену одразу усуває ці явища, не знижуючи терапевтичного ефекту.

Якщо курс лікування починається дуже рано на початку місячного циклу, особливо до 15-ї доби, можливі скорочення циклу або випадкові кровотечі.

При вагінальному застосуванні препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи печіння, свербіж, гіперемію, а також появу маслянистих виділень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні

реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Капсули по 100 мг – по 15 м'яких капсул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Капсули по 200 мг – по 7 м'яких капсул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сіндеа Фарма, СЛ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Полігоно Індустріаль Еміліано Ревілья Санс. Авеніда де Агреда, 31, Ольвега, 42110 (Сорія) Іспанія.

Заявник. Безен Хелскеа СА.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Рю Вашингтон 80, 1050 Іксель, Бельгія.