

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Utrogestan 300 mg κολπικά καψάκια, μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό κολπικό καψάκιο περιέχει 300 mg προγεστερόνης (μικροϊονισμένης).

Έκδοχο με γνωστή δράση: ένα καψάκιο περιέχει 3 mg λεκιθίνης σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κολπικό καψάκιο, μαλακό

Επίμηκες, κιτρινωπό, μαλακό καψάκιο ζελατίνης (διαστάσεων περίπου 2,5 cm x 0,8 cm) που περιέχει ένα υπόλευκο ελαιώδες εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα κολπικά καψάκια Utrogestan 300 mg ενδείκνυνται σε ενήλικες γυναίκες για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης κατά τη διάρκεια των κύκλων Τεχνολογίας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Κολπική χρήση μόνο.

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/ημέρα, χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις, η μία το πρωί και η άλλη το βράδυ πριν την κατάκλιση. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά το αργότερο την τρίτη ημέρα μετά την ημέρα της ωοληψίας και να συνεχίζεται τουλάχιστον μέχρι την 7η εβδομάδα της κύησης και όχι αργότερα από τη 12η εβδομάδα της κύησης ή μέχρι την έναρξη της εμμήνου ρύσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση των κολπικών καψακίων Utrogestan 300 mg στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχει σχετική χρήση των κολπικών καψακίων Utrogestan 300 mg σε ηλικιωμένους.

Τρόπος χορήγησης

Κολπική χορήγηση.

Κάθε κολπικό καψάκιο Utrogestan 300 mg πρέπει να εισάγεται βαθιά στον κόλπο.

Ένα καψάκιο πρέπει να εισάγεται βαθιά στον κόλπο το πρωί και ένα δεύτερο το βράδυ πριν την κατάκλιση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην

- παράγραφο 6.1.
- Ήκτερος
 - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
 - Μη διαγνωσμένη κολπική αιμορραγία
 - Καρκίνωμα του μαστού ή της γεννητικής οδού
 - Θρομβοφλεβίτιδα
 - Θρομβοεμβολικά νοσήματα
 - Εγκεφαλική αιμορραγία
 - Πορφυρία
 - Παλίνδρομη κύηση
 - Αλλεργία στο φιστίκι ή στη σόγια (βλ. παράγραφο 4.4)
 - Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης ιατρική εξέταση.

Το Utrogestan 300 mg πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης και πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω της κολπικής οδού.

Το Utrogestan 300 mg δεν είναι κατάλληλο ως αντισυλληπτικό μέσο.

Το Utrogestan 300 mg δεν προορίζεται για τη θεραπεία επικείμενου πρόωρου τοκετού.

Η χρήση μικροϊονισμένης προγεστερόνης κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να οδηγήσει σε χολόσταση κύησης ή σε ηπατοκυτταρική νόσο.

Η ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προγεστερόνη και πρέπει να πραγματοποιείται συχνότερη παρακολούθηση. Η προγεστερόνη έχει συνδεθεί με αύξηση του διαβήτη τύπου 2 και ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για διαβήτη.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση διάγνωσης παλίνδρομης κύησης.

Προφυλάξεις

Οποιαδήποτε κολπική αιμορραγία πρέπει πάντα να διερευνάται.

Το Utrogestan 300 mg περιέχει λεκιθίνη σόγιας και μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνίδωση και αναφυλακτική καταπληξία σε ασθενείς με υπερευαισθησία). Καθώς υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ της αλλεργίας στη σόγια και της αλλεργίας στο φιστίκι, οι ασθενείς με αλλεργία στο φιστίκι πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση του Utrogestan 300 mg (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα προγεσταγόνα μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπεία ελέγχου του διαβήτη και έχουν συνδεθεί με αύξηση του διαβήτη τύπου 2. Η αντιδιαβητική αγωγή των ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με προγεσταγόνα, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή (βλ. παράγραφο 4.4).

Πιθανές επιδράσεις της προγεστερόνης σε άλλα φάρμακα:

Η προγεστερόνη μπορεί να:

- Ενισχύσει ή να εξασθενήσει την αντιπηκτική δράση των κουμαρινών και να εμποδίσει την αντιπηκτική δράση της φαινινδιόνης
- Εμποδίσει τον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, που αυξάνει τη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης

- στο πλάσμα και τον κίνδυνο τοξικότητας
- Αυξήσει τη συγκέντρωση της τιζανιδίνης στο πλάσμα
- Παρέμβει στη δράση της βρωμοκρυπτίνης
- Ενισχύσει την αρρυθμογένεση της βουπιβακαΐνης
- Μεταβάλλει τα αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής και/ή ενδοκρινικής λειτουργίας
- Εμποδίζει την οξείδωση ορισμένων παραγώγων βενζοδιαζεπίνης, όπως η διαζεπάμη, το χλωροδιαζεποξείδιο και η αλπραζολάμη και να επαγάγει τη γλυκουρονιδίωση της οξαζεπάμης και της λοραζεπάμης. Αυτές οι συνεργιστικές δράσεις πιθανόν να μην είναι κλινικά σημαντικές, επειδή το θεραπευτικό φάσμα των βενζοδιαζεπινών είναι ευρύ.

Αλληλεπίδραση άλλων φαρμάκων με την προγεστερόνη

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον μεταβολισμό της προγεστερόνης:

- Περαμπανέλη ή τοπιραμάτη
- Ορισμένα αντιβιοτικά, όπως η αμικιλίνη, η αμοξικιλίνη και οι τετρακυκλίνες, μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση των στεροειδών στο πλάσμα, καθώς αυτά τα αντιβιοτικά μπορεί να έχουν επίδραση στην υδρόλυση των συζευγμένων στεροειδών στο έντερο και στην επαναρρόφηση των μη συζευγμένων στεροειδών, όπου στην περίπτωση αυτή η συγκέντρωση του ενεργού στεροειδούς στο έντερο θα μειωθεί.
- Ριφαμικίνη και ριφαμπουτίνη
- Φάρμακα για την επιληψία (με την εξαίρεση του βαλπροϊκού οξέος): φαινοϊνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη και πριμιδόνη/ρουφινάμιδη (επάγοντας οξειδωτική αποσύνθεση)
- Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υπερικό [St John's Wort (*Hypericum perforatum*)]
- Αντιρετροϊκά φάρμακα (αναστολείς πρωτεάσης): δαρουναβίρη, νελφιναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, λοπιναβίρη
- Μποσεντάνη
- Απρεπιτάνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να εμποδίσουν το μεταβολισμό της προγεστερόνης, γεγονός που θα οδηγήσει σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της προγεστερόνης:

- Αντιμυκητιασικά φάρμακα (φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη)
- Ανοσοκατασταλτικά (τακρόλιμους)
- Στατίνες (ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη)
- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) (σελεγιλίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η φυσική προγεστερόνη μπορεί να χορηγηθεί από στόματος, κολπικά ή ενδομυϊκά για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης τουλάχιστον μέχρι την 7η εβδομάδα της κύησης και όχι αργότερα από τη 12η εβδομάδα της κύησης.

Κύηση

Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φυσικής προγεστερόνης από τη μητέρα στην αρχή της κύησης και της εμβρυϊκής δυσπλασίας.

Θηλασμός

Το Utrogestan 300 mg δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ανιχνεύσιμες ποσότητες προγεστερόνης εισέρχονται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για την υποστήριξη της ωχρινικής ανεπάρκειας σε υπογόνιμες ή στειρές γυναίκες, δεν υπάρχει καμία γνωστή επιβλαβής επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Utrogestan 300 mg δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τοπική δυσανεξία (καύσος, κνησμός ή ελαιώδες έκκριμα) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, αλλά η συχνότητα εμφάνισης ήταν εξαιρετικά σπάνια.

Όταν χρησιμοποιείται όπως συνιστάται, μπορεί να εμφανιστεί παροδική κόπωση ή ζάλη εντός 1 – 3 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση
Οι παρακάτω πληροφορίες βασίζονται στην εμπειρία που συλλέχθηκε μετά την έγκριση της προγεστερόνης χορηγούμενης στον κόλπο.

Οι ακόλουθες συνθήκες συχνότητας χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Κολπική αιμορραγία Κολπικό έκκριμα

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν υπνηλία, ζάλη, ευφορία ή δυσμηνόρροια. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας περιλαμβάνει την παρατήρηση της ασθενούς, και εάν είναι απαραίτητο, την παροχή κατάλληλης συμπτωματικής και υποστηρικτικής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, προγεσταγόνα, κωδικός ATC: G03DA04

Μηχανισμός δράσης

Η προγεστερόνη είναι μια φυσική ενδογενής ορμόνη του ωχρού σωματίου και είναι η πιο σημαντική ορμόνη του ωχρού σωματίου και του πλακούντα. Δρα στο ενδομήτριο μετατρέποντας τη φάση πολλαπλασιασμού στην εκκριτική φάση. Το Utrogestan 300 mg έχει όλες τις ιδιότητες της ενδογενούς προγεστερόνης και προάγει την ανάπτυξη πλήρους εκκριτικού ενδομητρίου, και συγκεκριμένα έχει γεσταγόνο, αντλιοτρογονική, ελαφρώς αντιανδρογόνο και αντιαλδοστερονική δράση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ διαφορετικών δοσολογιών (π.χ. 300 mg έναντι 600 mg) προγεστερόνης που χορηγείται στον κόλπο είναι μη γραμμικό. Οι συγκεντρώσεις της συστημικής προγεστερόνης είναι ίδιες με τις διαφορετικές δοσολογίες, εξαιτίας των τοπικών φαρμακοκινητικών διεργασιών, όπως η άμεση παθητική διάχυση ή η μεταφορά μέσω της τοπικής αιματικής κυκλοφορίας ή της λεμφικής κυκλοφορίας, λόγω των οποίων η προγεστερόνη θα μεταφερθεί από τον κόλπο στη μήτρα.

Απορρόφηση

Η μικροϊονισμένη προγεστερόνη που χορηγείται στον κόλπο, απορροφάται γρήγορα και οι σταθεροποιημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (4 -12 ng/mL ανάλογα με την ημερήσια δοσολογία) και η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{max} , περίπου στο χρονικό σημείο των 8 ωρών, επιτυγχάνονται με λιγότερες ατομικές διακυμάνσεις σε σύγκριση με το φάρμακο που λαμβάνεται από στόματος.

Σε κλινικές μελέτες με δόση 300 mg προγεστερόνης ημερησίως που χορηγήθηκε στον κόλπο για επτά ημέρες, οι συγκεντρώσεις της προγεστερόνης στο πλάσμα ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης, ώστε η μέση συγκέντρωση ήταν σταθερά πάνω από 6 ng/mL και η μέση συγκέντρωση ήταν 8,03 ng/mL.

Με ημερήσια δόση προγεστερόνης 600 mg που χορηγήθηκε στον κόλπο, η συγκέντρωση της προγεστερόνης στο πλάσμα ήταν, επίσης, σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης, ώστε η υψηλότερη μέση συγκέντρωση ήταν 11,63 ng/mL. Ομοίως, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{max} , ήταν υψηλότερη με δοσολογία 600 mg/ημέρα συγκριτικά με δοσολογία 300 mg/ημέρα.

Κατανομή

Η μικροϊονισμένη προγεστερόνη που χορηγείται στον κόλπο, υφίσταται τον πρώτο μεταβολικό κύκλο στη μήτρα, οπότε η προγεστερόνη κατανέμεται πρωτίστως ή εκλεκτικά στη μήτρα, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα ορμονών στη μήτρα και στους πλησίον ιστούς.

Η προγεστερόνη μεταφέρεται μέσω της λέμφου και των αιμοφόρων αγγείων και περίπου το 96 - 99% συνδέεται με τις πρωτεΐνες ορού, κυρίως με τη λευκωματίνη ορού (50 - 54%) και την τρανσκορτίνη (43 - 48%).

Αποβολή

Με τη χορήγηση προγεστερόνης στον κόλπο, μπορεί να αποφευχθεί ο μεταβολισμός πρώτης διόδου στο ήπαρ, γεγονός που επιτρέπει οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παραμείνουν υψηλότερες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Το 95% της προγεστερόνης αποβάλλεται από τα ούρα ως μεταβολίτες συζευγμένοι με γλυκουρονικό, κυρίως ως 3 α, 5 β-πρεγνανεδιόλη (πρεγνανεδιόλη).

Βιομετασχηματισμός

Η από στόματος προγεστερόνη απεκκρίνεται μέσω της χοληδόχου κύστης και των νεφρών, με χρόνο ημίσειας ζωής 5 - 95 λεπτά. Ανιχνεύεται στα ούρα μετά από 24 ώρες και μια μικρή ποσότητα (8 - 17%) εκκρίνεται στα κόπρανα.

Μετά από κολπική χορήγηση, τα παρατηρούμενα επίπεδα πρεγνενολόνης και 5α-διυδροπρογεστερόνης είναι πολύ χαμηλά, λόγω της έλλειψης μεταβολισμού πρώτης διόδου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Ηλιέλαιο εξευγενισμένο

Λεκιθίνη σόγιας

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Γλυκερόλη (E422)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 15 ημέρες. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα μαλακά κολπικά καψάκια Utrogestan 300 mg συσκευάζονται σε λευκή φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE), με λευκό βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και αποσπώμενη σφράγιση ασημί χρώματος.

Συσκευασία: 1 φιάλη που περιέχει 15 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΑΝ Α.Β.Ε.Ε.

Αχαΐας 5 & Τροιζηνίας
145 64 Νέα Κηφισιά, Αττική
Τηλ.: 210 6254175
E-mail: faran@faran.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ