

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### УТРОЖЕСТАН®

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Утрожестан®

**Международное непатентованное наименование:** прогестерон

**Лекарственная форма:** капсулы вагинальные

#### **Состав**

Состав на 1 капсулу вагинальную:

*Действующее вещество:* прогестерон микронизированный 300 или 400 мг.

*Вспомогательные вещества:* подсолнечное масло 447 мг/596 мг, лецитин соевый 3 мг/4 мг; капсула - желатин 266.9 мг/320.3 мг, глицерол 109.1 мг/130.9 мг, титана диоксид 5.8 мг/7.0 мг, вода очищенная – 18.2 мг/21.8 мг.

**Описание:** овальные мягкие желатиновые капсулы желтоватого цвета, содержащие масляную густую однородную суспензию почти белого цвета (без видимого разделения фаз).

**Фармакотерапевтическая группа:** гестаген

**Код АТХ:** G03DA04

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата Утрожестан® является прогестерон, обладающий всеми свойствами эндогенного гормона прогестерона, вырабатываемым желтым телом яичника. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, проникает в ядро, где, активируя ДНК, стимулирует синтез РНК. Способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном эстрадиолом, в секреторную фазу, а после оплодотворения - в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость

мускулатуры матки и маточных труб. Способствует образованию нормального эндометрия. Стимулирует развитие концевых элементов молочной железы и индуцирует лактацию. Стимулируя протеинлипазу, увеличивает запасы жира; повышает утилизацию глюкозы; увеличивая концентрацию базального и стимулированного инсулина, способствует накоплению в печени гликогена; повышает выработку гонадотропных гормонов гипофиза; уменьшает азотемию, увеличивает выведение азота почками.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетический профиль различных дозировок (например, 300 мг и 600 мг) прогестерона, вводимого во влагалище, является нелинейным. Концентрации системного прогестерона одинаковы при введении различных доз из-за локальных фармакодинамических процессов, таких как прямая пассивная диффузия или транспорт через местный кровоток или лимфоток, благодаря чему прогестерон будет переноситься из влагалища в матку.

### ***Всасывание***

Микронизированный прогестерон, вводимый во влагалище, быстро абсорбируется в плазме крови (4 -12 мг/мл в зависимости от суточной дозы), а средняя  $C_{max}$  достигается через 8 ч с меньшими индивидуальными колебаниями по сравнению с перорально принимаемыми формами.

В клинических исследованиях при введении прогестерона интравагинально в дозе 300 мг ежедневно в течение 7 дней, концентрации прогестерона во влагалище были стабильны в течение всего времени введения, так что средняя концентрация постоянно превышала 6 нг/мл, а средняя концентрация составляла 8,03 г/мл.

При введенного прогестерона интравагинально в суточной дозе 600 мг, концентрация прогестерона во влагалище также оставалась стабильной в течение всего времени введения, так что максимальная средняя концентрация составила 11,63 нг/мл.  $C_{max}$  была выше при введении прогестерона в дозе 600 мг/сут по сравнению с дозой 300 мг/сут.

### ***Распределение***

Микронизированный прогестерон, вводимый интравагинально, проходит первый метаболический цикл во влагалище, когда прогестерон в первую очередь или избирательно распределяется в матке, вызывая повышение уровня гормонов во влагалище и близлежащих тканях. Связь с белками плазмы - 96 - 99%, в основном с сывороточным альбумином (50 - 54%) и транскортином (43 - 48%).

### ***Метаболизм***

Метаболизируется с образованием преимущественно 3-альфа, 5-бета-прегнандиола. Концентрация 5-бета-прегнанолон в плазме крови не увеличивается.

## *Выведение*

Выводится почками в виде метаболитов (95%), основную часть составляет 3-альфа, 5-бета-прегнандиол (прегнандион).

## **Показания к применению**

Прогестерондефицитные состояния у женщин:

- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле.

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к прогестерону или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тромбоз глубоких вен, тромбофлебит;
- тромбэмболические нарушения (тромбэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт); внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе;
- кровотечения из влагалища неясного генеза;
- неполный аборт;
- порфирия;
- установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов;
- тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдромы Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- период грудного вскармливания.

## **С осторожностью**

Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия, гиперлиппротеинемия, нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести, фоточувствительность.

## **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

Препарат следует применять с осторожностью во II триместре беременности из-за риска развития холестаза.

### ***Период грудного вскармливания***

Прогестерон проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

## **Способ применения и дозы**

### Режим дозирования

▪ ***Поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению:*** рекомендуется применять препарат Утрожестан® в дозе от 300 мг до 600 мг в сутки в одно или два введения, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина, в течение I и II триместра беременности.

***Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле (при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела):*** по 300 мг в сутки, начиная с 17-ого дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

### Способ применения

Только интравагинально. Капсулы следует вводить глубоко во влагалище. При однократном введении - предпочтительно на ночь, перед сном.

## **Побочное действие**

Сообщалось об отдельных случаях развития реакций местной непереносимости компонентов препарата (в частности, лецитина сои) в виде гиперемии слизистой оболочки влагалища, жжения, зуда, маслянистых выделений.

Системные нежелательные реакции при интравагинальном применении препарата в рекомендуемых дозах, в частности, сонливость или головокружение (наблюдаемые при пероральном применении препарата), не отмечались.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при интравагинальном введении прогестерона, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии с рекомендациями ВОЗ: частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных)».

<b>Системно-органные классы</b>	<b>Частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным)</b>
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Вагинальное кровотечение Выделения из влагалища
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Кожный зуд

### **Передозировка**

*Симптомы:* сонливость, преходящее головокружение, эйфория, укорочение менструального цикла, дисменорея.

*Лечение:* симптоматическое.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Взаимодействие прогестерона с другими лекарственными средствами при интравагинальном применении не изучалось. Следует избегать одновременного интравагинального применения других лекарственных средств во избежание нарушения высвобождения и абсорбции прогестерона.

Прогестерон может вызвать снижение толерантности к глюкозе, вследствие чего - увеличить потребность в инсулине или других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

### *Влияние прогестерона на другие лекарственные средства:*

Прогестерон может:

- усилить или ослабить коагулирующий эффект кумаринов и предотвратить коагулирующий эффект фениндиона;
- повышать концентрацию циклоспорина в плазме крови и риск токсичности;
- повышать концентрацию тизанидина в плазме крови;
- снижать эффективность бромокриптина;
- повышать аритмогенность бупивакаина;
- влиять на результаты печеночных и/или эндокринных функциональных тестов;
- препятствовать окислению некоторых производных бензодиазепина, таких как диазепам,

хлордiazепоксид и альпразолам, и вызвать глюкуронирование оксазепам и лоразепам. Эти синергические эффекты, вероятно, не являются клинически значимыми, потому что терапевтический спектр бензодиазепинов является широким.

#### Взаимодействие других препаратов с прогестероном

Следующие препараты могут ускорить метаболизм прогестерона:

- перампанел или топирамат;
- некоторые антибиотики, такие как ампициллин, амоксициллин и тетрациклины, могут снизить концентрацию стероидов в плазме крови из-за нарушения кишечного-печеночной рециркуляции половых гормонов вследствие изменения кишечной микрофлоры;
- рифампицин и рифабутин;
- противосудорожные препараты: фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, эскарбазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, примидон/руфинамид (путем индуцирования окислительного распада);
- растительные лекарственные препараты, которые содержат зверобой продырявленный;
- антиретровирусные препараты (блокаторы протеазы): дарунавир, нелфинавир, фосампренавир, лопинавир;
- бозентан;
- аперитант.

Следующие лекарственные средства могут препятствовать метаболизму прогестерона, что приведет к увеличению его биодоступности:

- противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- иммунодепрессанты (такролимус);
- статины (аторвастатин, розувастатин);
- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (селегилин).

#### **Особые указания**

Препарат Утрожестан® нельзя применять с целью контрацепции.

Препарат Утрожестан® следует применять с осторожностью у пациенток с заболеваниями и состояниями, которые могут усугубляться при задержке жидкости (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, эпилепсия, мигрень, бронхиальная астма); у пациенток с сахарным диабетом; нарушениями

функции печени легкой и средней степени тяжести; фоточувствительностью.

Пациентки с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием их в анамнезе должны периодически наблюдаться врачом.

Необходимо наблюдать за пациентками с депрессией в анамнезе, и в случае развития депрессии тяжелой степени необходимо отменить препарат.

Полный медицинский осмотр (включая исследование функции печени) должен быть проведен до начала лечения и регулярно во время лечения; применение препарата необходимо отменить в случае возникновения отклонений от нормальных показателей функциональных проб печени или холестатической желтухи.

Применение препарата Утрожестан® после I триместра беременности может вызвать развитие холестаза.

Препарат Утрожестан® не предназначен для лечения угрожающих преждевременных родов.

Лечение должно быть прекращено после установления диагноза замершей беременности.

В состав препарата Утрожестан® входит соевый лецитин, который может вызвать реакции местной непереносимости компонентов препарата в виде гиперемии слизистой оболочки влагалища, жжения, зуда, маслянистых выделений. Пациенткам с аллергией на сою следует избегать применения препарата Утрожестан®.

При применении прогестерона возможно снижение толерантности к глюкозе и увеличение потребности в инсулине и других гипогликемических препаратах у пациенток с сахарным диабетом.

При наличии тромбоза в анамнезе, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением.

В случае появления аменореи в процессе лечения, необходимо исключить наличие беременности.

Если курс лечения начинается слишком рано в начале менструального цикла, особенно до 15-го дня цикла, возможны укорочения цикла и/или ациклические кровотечения. В случае ациклических кровотечений не следует применять препарат до выяснения их причины, включая проведение гистологического исследования эндометрия.

При наличии в анамнезе хлоазмы или склонности к ее развитию пациенткам рекомендуется избегать УФ-облучения.

Применение прогестерона может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая показатели функции печени, щитовидной железы; параметры коагуляции;

концентрацию прегнандиола.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Препарат Утрожестан® не оказывает влияния на управление транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Капсулы вагинальные 300 мг и 400 мг.

### **Синдеа Фарма СЛ, Испания**

По 15 капсул во флаконе белого цвета из ПЭВП с завинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми и серебристой защитной отрывной пломбой.

1 флакон с инструкцией по применению в картонной пачке (15 капсул в потребительской упаковке).

### **ООО «Безен Мануфэкчуринг Рус», Россия**

По 7 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги или ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

2 блистера с инструкцией по применению в пачке из картона (14 капсул в потребительской упаковке).

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

4 года. Не применять по истечении срока годности.

После вскрытия флакона: 30 дней.

### **Условия выпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения:**

Безен Хелскеа С А

Рю Вашингтон 80, 1050 Икселлес, Бельгия

### **Производитель (все стадии производства):**

Синдеа Фарма СЛ

Полигоно Индустириаль Емилиано Ревилья Санс. Авенида де Агреда, 31 Ольвега, 42110 (Сория) Испания

или

ООО «Безен Мануфэкчуринг Рус», Россия

150066, Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, зд. 14

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Безен Хелскеа РУС»

123022, Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13

Тел: +7 (495) 980 10 67; Факс: +7 (495) 980 10 68