

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Utrogestan 100 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Progesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Utrogestan-Kapseln können Spuren von Soja enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Runde, gelbliche Weichkapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Utrogestan 100 mg-Kapseln werden bei Erwachsenen angewendet.

Orale Anwendung

Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus.

Vaginale Anwendung

- Progesterongabe bei ovarieller Funktionsschwäche oder völligem Ovarversagen bei Frauen mit unzureichender Ovarfunktion (Oozyten-Spende).
- Ergänzung der Lutealphase bei *In-vitro*-Fertilisationszyklen.
- Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft, die einen kurzen Gebärmutterhals haben (≤ 25 mm bei der sonographischen Zervixlängenmessung in der Mitte des 2. Trimesters) oder die in der Vergangenheit eine spontane Frühgeburt hatten und einen kurzen Gebärmutterhals haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für eine optimale Dosierung stehen Utrogestan 100 mg-Kapseln und Utrogestan 200 mg-Kapseln zur Verfügung.

Orale Anwendung

In Abhängigkeit von der Estrogendosis 200 mg täglich, entweder als 2 Kapseln Utrogestan 100 mg oder 1 Kapsel Utrogestan 200 mg, während der letzten 12 - 14 Tage pro Zyklus.

Die Einnahme einer Tagesdosis von 200 mg soll als Einzeldosis abends vor dem Zubettgehen erfolgen.

Die Einnahme einer Tagesdosis von 300 mg soll wie folgt auf 2 Einzeldosen aufgeteilt werden:

1 Kapsel 100 mg morgens nach dem Frühstück, wobei das Einnahmeintervall zu jeder Mahlzeit mindestens 1 ½ Stunden betragen soll (siehe auch Abschnitt 4.4) und 2 Kapseln Utrogestan 100 mg oder 1 Kapsel Utrogestan 200 mg abends vor dem Zubettgehen.

Bei niedriger Estrogendosierung beträgt die Utrogestan-Dosis vorzugsweise 200 mg pro Tag.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Kapseln unzerkaut mit einem Glas Wasser einnehmen.

Vaginale Anwendung

- Progesterongabe bei ovarieller Funktionsschwäche oder völligem Ovarversagen bei Frauen mit unzureichender Ovarfunktion (Oozyten-Spende):
Behandlungsschema (Ergänzung einer ausreichenden Estrogen-Therapie): 100 mg/Tag am Tag 13 und 14 des Zyklus, danach 200 mg/Tag, aufgeteilt oder als Einzeldosis vom Tag 15 bis zum Tag 25, sowie im Falle einer Schwangerschaft ab dem Tag 26 bis zu 600 mg/Tag, aufgeteilt auf 3 Dosen. Diese Dosis soll bis zum Tag 60, aber nicht länger als bis zur 12. Schwangerschaftswoche beibehalten werden.
- Ergänzung der Lutealphase bei *In-Vitro*-Fertilisationszyklen:
Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg – 600 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 – 3 Dosen vom Tag der Choriongonadotropin-Gabe bis zumindest der 7. Schwangerschaftswoche, aber nicht länger als bis zur 12. Schwangerschaftswoche.
- Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft, die einen kurzen Gebärmutterhals haben oder die in der Vergangenheit eine spontane Frühgeburt hatten und einen kurzen Gebärmutterhals haben:
Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg täglich abends vor dem Schlafengehen, etwa von der 20. bis zur 34. Schwangerschaftswoche.
Für Informationen zur gemeinsamen Entscheidungsfindung siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Vaginale Anwendung.

Jede Kapsel tief in die Vagina einführen.

Kinder und Jugendliche

Nicht anwendbar.

Ältere Personen

Wie bei Erwachsenen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Allergie gegen Erdnuss oder Soja (siehe Abschnitt 4.4)
- nicht abgeklärte Genitalblutungen
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- schwere, akute Leberfunktionsstörungen oder Lebererkrankungen in der Anamnese, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom (auch in der Anamnese)
- bestehende oder vermutete estrogenabhängige, bösartige Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom)
- Porphyrrie
- Thrombophlebitis, bestehende oder vorangegangene Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende thrombophile Erkrankungen (Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Störungen, siehe auch Abschnitt 4.4)

- bestehende oder kürzlich aufgetretene thromboembolische Erkrankung (Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- verhaltener Abort
- früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes (PPROM)) (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jeder Hormonersatztherapie soll eine gründliche allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung vorangehen. Während der Behandlung empfehlen sich gynäkologische Kontrollen in halbjährlichen bis jährlichen Abständen.

Höhere Progesteronplasmaspiegel können zu Somnolenz oder Schwindel führen. Da die Resorption bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrungsmitteln stark erhöht sein kann, empfiehlt sich die Einnahme von Utrogestan unmittelbar vor dem Zubettgehen bzw. in mindestens 1½- stündlichem Abstand zu den Mahlzeiten.

Unter Hormonersatztherapie kann es zur Ausbildung von Melasma oder Chloasma kommen; übermäßige Sonnenexposition ist daher zu vermeiden.

Utrogestan ist nicht kontrazeptiv.

Zur oralen Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine HRT nur bei Symptomen begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung von Risiken und Nutzen vorzunehmen, und die HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Belege über die Risiken im Zusammenhang mit einer HRT in der frühen Menopause sind limitiert. Dennoch kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) soll sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen zur Anwendung orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der einzelnen Frau richten. Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Mammakarzinom“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Krankheiten während der Behandlung mit Utrogestan 100 mg-Kapseln wieder auftreten oder sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Gebärmutterfibrom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe weiter unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades)
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenome)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen

- systemischer Lupus erythematodes
- Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie

Die Behandlung ist abubrechen, wenn eine Gegenanzeige auftritt bzw. wenn folgende Umstände eintreten:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- signifikanter Blutdruckanstieg
- erstmaliges Auftreten von migräneartigen Kopfschmerzen
- Schwangerschaft (bei oraler Hormonersatztherapie, siehe Abschnitt 4.6)

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms ist bei Anwenderinnen einer Estrogenmonotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der Dosierung 2- bis 12-fach höher, verglichen mit Nicht-Anwenderinnen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Therapie kann das Risiko über mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens bei nicht hysterektomierten Frauen über mindestens 12 Tage pro 28-tägigem Zyklus verhindert dieses mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko.

Blutungsmuster

In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Mammakarzinom

Die gesamten bekannten Daten lassen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erhalten, schließen. Dies gilt möglicherweise auch für eine Estrogen-Monotherapie und ist von der Dauer der HRT abhängig.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Untersuchung, die Women's Health Initiative Study (WHI), und epidemiologische Studien zeigen nach etwa 3 Jahren Therapiedauer einheitlich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Kombination als HRT anwenden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

Eine HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindesten 5 – 10 Jahre) von Estrogen-Monotherapie-Produkten wurde mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien inklusive der WHI Studie legen dar, dass die Langzeitanwendung einer kombinierten HRT (Estrogen-Gestagen) ein ähnliches oder geringeres Risiko als das einer Estrogen-Monotherapie mit sich bringen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolien:

- Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
- Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. HRT kann dieses Risiko erhöhen. Eine HRT ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisation, erhebliche Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Zeit nach der Geburt, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten ist prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen größte Bedeutung beizumessen. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, soll eine vorübergehende Unterbrechung der HRT, soweit möglich vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff, in Betracht gezogen werden. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

- Bei Frauen mit keiner VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, sollte nach sorgfältiger Beratung über die Einschränkungen (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt) ein Screening angeboten werden.
- Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern oder schwerwiegend (wie z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Störungen oder eine Kombination dieser Störungen) ist, ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Frauen, die bereits eine chronische antikoagulative Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HRT sorgfältig abgewogen werden.
- Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt bei Frauen mit oder ohne vorbestehende KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie leicht erhöht. Da das grundlegende absolute Risiko einer KHK stark vom Alter abhängt, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK aufgrund einer Estrogen-Gestagen-Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit dem Alter an.

Schlaganfall

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fachen Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Dennoch, da das grundlegende Schlaganfallrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Frauen, die eine HRT erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen:

- Da Estrogene eine Flüssigkeitsretention verursachen können, sollen Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.
- Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollen während einer Estrogensersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyceridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.
- Estrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere Trägerproteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
- Eine HRT führt nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Beweise für ein erhöhtes Risiko einer möglichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr die Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten oder Estrogen-Monotherapie beginnen.

Spezielle Warnhinweise für die Ergänzung der Lutealphase bei In-Vitro-Fertilisationszyklen

Im Fall einer Schwangerschaft dürfen Utrogestan 100 mg-Kapseln nur während der ersten 3 Monate und ausschließlich vaginal angewendet werden.

Spezielle Warnhinweise für die Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft, die einen kurzen Gebärmutterhals haben oder die in der Vergangenheit eine spontane Frühgeburt hatten und einen kurzen Gebärmutterhals haben

Vor Beginn der Behandlung:

- müssen die Risiken und der Nutzen der verfügbaren Optionen mit der Patientin besprochen werden. Der Arzt und die Patientin sollten gemeinsam entscheiden, welche Behandlung am besten geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).
- Ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM) muss ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3). Sollte es während der Behandlung zu einem Blasensprung kommen, muss die Behandlung mit Utrogestan 100 mg-Kapseln abgebrochen werden.

In seltenen Fällen kann die Anwendung von mikronisiertem Progesteron während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft zur Entwicklung einer Schwangerschaftscholestase oder einer hepatozellulären Lebererkrankung führen.

Die Behandlung muss bei Diagnose eines verhaltenen Aborts abgebrochen werden.

Eventuell auftretende vaginale Blutungen müssen immer abgeklärt werden.

Utrogestan-Kapseln sind nicht zur Empfängnisverhütung geeignet. Patientinnen, die sich in der perimenopausalen Phase befinden, sollten darauf hingewiesen werden, nichthormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Utrogestan-Kapseln können Spuren von Soja enthalten, da das verwendete Lecithin aus Sojabohnen gewonnen wird. Bei einer Allergie gegen Erdnuss oder Soja darf dieses Arzneimittel nicht eingenommen/angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bezüglich Utrogestan sind bisher keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bekannt. Theoretisch können Barbiturate, Antiepileptika, Ampicillin, Tetracycline, Rifampicin, Griseofulvin, Aminoglutethimid und Phenylbutazon die Wirksamkeit von Gestagenen abschwächen. Die Wirkung von Antidiabetika kann vermindert werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Metabolisierung von Progesteron induzieren.

Klinisch kann sich ein beschleunigter Abbau von Gestagenen in einer herabgesetzten Wirkung und in einem veränderten uterinen Blutungsprofil bemerkbar machen.

Bei intravaginaler Anwendung wird der First-Pass-Effekt der Leber umgangen, so dass intravaginal verabreichtes Progesteron weniger von einem raschen Abbau durch enzyminduzierende Substanzen (siehe oberhalb) betroffen ist als oral verabreichtes Progesteron.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Falle einer Schwangerschaft während der oralen Hormonersatztherapie müssen Utrogestan 100 mg-Kapseln sofort abgesetzt werden.

Es konnten keine Auswirkungen von Progesteron auf kindliche Missbildungen bei einer Anwendung in der frühen Schwangerschaft festgestellt werden.

Stillzeit

Es treten nachweisbare Mengen an Progesteron in die Muttermilch über. Es gibt allerdings keine Indikation für Utrogestan 100 mg-Kapseln in der Stillzeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Utrogestan kann bei oraler Anwendung zu Benommenheit und Schläfrigkeit führen. Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann dadurch eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden in folgenden Häufigkeitskategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Orale Anwendung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thromboembolische Störungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Benommenheit und Schläfrigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*Gelegentlich:* Gastrointestinale Störungen*Selten:* Vorübergehende Übelkeit oder Appetitlosigkeit**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:***Gelegentlich:* Akne, Haarausfall, generalisierter Pruritus*Sehr selten:* Chloasma oder Melasma**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:***Selten:* Änderung der Glukosetoleranz**Gefäßerkrankungen:***Selten:* Flüssigkeitsretention und Ödembildung**Erkrankungen des Immunsystems:***Sehr selten:* anaphylaktische Reaktionen, allergische Hautreaktionen oder Urtikaria**Leber- und Gallenerkrankungen:***Gelegentlich:* Gelbsucht oder Leberfunktionsstörungen**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:***Häufig:* Durchbruchblutungen oder irreguläre Abbruchblutungen, Amenorrhoe*Gelegentlich:* Brustspannen, Hirsutismus**Psychiatrische Erkrankungen:***Sehr selten:* Depressionen, LibidoveränderungenDie folgenden Angaben beziehen sich auf die orale Hormonersatztherapie:**Brustkrebsrisiko:**

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre erhielten, wurde über ein 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Jegliches erhöhte Risiko ist bei Frauen, die eine Estrogen-Monotherapie erhalten, substantiell geringer als bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie anwenden.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4).
- Ergebnisse der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im Folgenden präsentiert.

Million Women Study (MWS) – Voraussichtliches zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren

Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1000 Nichtanwenderinnen einer HRT über eine Periode von 5 Jahren*	Risikoquotient und 95%CI**	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%CI)
		Estrogenmono-HRT	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		Kombinierte Estrogen-Gestagen HRT	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
**Gesamtrisikquotient. Der Risikoquotient ist nicht konstant sondern steigt mit der Therapiedauer an. Hinweis: Da die zu Grunde liegende Inzidenz für Brustkrebs innerhalb der EU-Staaten variiert, verändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.			

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzen in entwickelten Ländern.

WHI-Studie – Zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%CI)
CEE-Estrogenmonotherapie			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA Estrogen-Gestagen **			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*WHI-Studie bei hysterektomierten Frauen, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten

**Wird die Analyse auf Frauen beschränkt, die vor der Studie keine HRT erhielten, zeigte sich während der ersten 5 Jahre der Behandlung kein erhöhtes Risiko. Nach 5 Jahren war das Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen erhöht.

Endometriumkarzinom-Risiko:**Frauen mit intaktem Uterus**

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bei etwa 5 von 1000 Frauen mit einem intakten Uterus, die keine HRT anwenden.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Estrogen-Monotherapie nicht indiziert, da sich das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängig von der Dauer der Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis variierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen je 1000 Frauen im Alter von 50 – 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie über zumindest 12 Tage je Zyklus kann dieses erhöhte Risiko verhindert werden. In der MWS-Studie führte die Anwendung einer kombinierten (sequentiell oder kontinuierlich) HRT zu keinem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom (Risikoquotient 1,0 (0,8 – 1,2)).

Ovarialkarzinom:

Die Langzeitanwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT wird mit einem leicht erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom in Verbindung gebracht. In der MWS-Studie führte die 5-jährige HRT zu einem zusätzlichen Fall je 2500 Patientinnen.

Risiko für venöse Thromboembolien:

Die Hormonersatztherapie wird mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, in Zusammenhang gebracht, z. B. tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Im Folgenden die Ergebnisse der WHI-Studie:

WHI-Studie – Zusätzliches Risiko einer venösen Thromboembolie nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Orale Estrogen-Gestagen Kombinationstherapie			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Studie bei hysterektomierten Frauen

Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK):

Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patientinnen über 60 Jahre, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT erhalten, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfallrisiko:

- Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie und einer Estrogen-Gestagen-Therapie wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Zusammenhang gebracht. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist dabei nicht erhöht.
- Das relative Risiko ist von Therapiedauer und Alter unabhängig. Da das grundlegende Risiko aber streng altersabhängig ist, steigt das Gesamtschlaganfallrisiko bei Patientinnen, die eine HRT erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

WHI-Studie – Zusätzliches Risiko eine ischämischen Hirnschlages* nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahren	Risikoquotient und 95%CI	Zusätzliche Fälle pro 1000 HRT-Anwenderinnen
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

*Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren wie z. B.

Endometriumkarzinom, Vergrößerung eines progesteronabhängigen Neoplasmas (z. B. Meningiom)

Erkrankungen des Immunsystems

systemischer Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems

mögliche Demenz, Verschlechterung einer Epilepsie

Gefäßerkrankungen

arterielle Thromboembolie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Pankreatitis (bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie)

Untersuchungen

Erhöhung der gesamten Schilddrüsenhormone

Vaginale Anwendung

In den verschiedenen klinischen Untersuchungen kamen Metrorrhagie, Schmierblutungen und weißer bis gelber Vaginalausfluss vor.

Es gab bei Anwendung der empfohlenen Dosen keine systemischen Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit oder Schwindel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax. +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Toxizität von Gestagenen ist gering. Bei Einnahme hoher Dosen sind Übelkeit, Erbrechen und Schwindel zu erwarten. Mit der Auslösung einer Abbruchblutung muss gerechnet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitaltraktes, Gestagene, Pregnen-4-Derivate, ATC-Code: G03DA04

Utrogestan hat die gleichen Wirkungen wie natürliches endogenes Progesteron. Es reduziert die mitotische Aktivität der endometrialen Drüsenzellen; das Endometrium wird wie im physiologischen Zyklusablauf transformiert. Bei Entzug kommt es zu einer Abbruchblutung. Utrogestan verhindert die Ausbildung einer Hyperplasie des Endometriums. Dies ist von besonderer Bedeutung bei längerdauernder Estrogentherapie in der Menopause.

Utrogestan wirkt leicht stickstoffkatabol, hat aber keinen bzw. äußerst geringen Einfluss auf Serumlipide, Calciummetabolismus, Blut-pH und auf Hormone wie Prolaktin, Estradiol, Estron. Der mineralocorticoide Effekt der Progesteronmetaboliten wird durch den antimineralocorticoiden Effekt von Progesteron selbst weitgehend antagonisiert.

Utrogestan hat keine estrogenen oder androgenen Wirkungen.

Utrogestan wirkt in niedriger Dosierung (200 mg/Tag) vorwiegend antiestrogen.

Prävention der Frühgeburt

Progesteron ist während der Schwangerschaft wichtig für die Aufrechterhaltung der uterinen Ruhe, indem es die Produktion von stimulierenden Prostaglandinen, die für die Uteruskontraktionen verantwortlich sind, einschränkt. Progesteron begrenzt auch die Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen, die eine Erschlaffung und Erweichung des Gebärmutterhalses verursachen können, indem es die Expression von kontraktionsassoziierten Proteinen (Ionenkanäle, Oxytocin- und Prostaglandinrezeptoren sowie Gap Junctions) im Myometrium hemmt.

Obwohl sich die Progesteronkonzentration im mütterlichen Blutkreislauf in den Wochen vor der Geburt nicht signifikant verändert, ist der Beginn der Wehen zum regulären Geburtszeitpunkt und bei Frühgeburten mit einem funktionellen Rückgang der Progesteronaktivität auf der Ebene des Uterus verbunden.

Klinische Wirksamkeits-/Sicherheitsstudien

Eine Metaanalyse der Daten einzelner Teilnehmerinnen aus randomisierten kontrollierten Studien (EPPIIC 2021) kam zu dem Schluss, dass vaginales Progesteron bei Einlingsschwangerschaften mit hohem Risiko die Zahl der Geburten vor der 34. Schwangerschaftswoche reduzierte. An den Studien zu Einlingsschwangerschaften nahmen überwiegend Frauen mit einer früheren spontanen Frühgeburt oder einem kurzen Gebärmutterhals teil. Die Zahl der Frühgeburten vor der 34.

Schwangerschaftswoche war bei Frauen, die vaginales Progesteron erhielten, geringer (neun Studien, 3769 Frauen; relatives Risiko [RR] 0,78; 95 %-KI 0,68 – 0,90). Angesichts des erhöhten Grundrisikos war die absolute Risikoreduktion bei Frauen mit kurzem Gebärmutterhals größer, so dass die Behandlung für diese Frauen am sinnvollsten sein könnte. Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit Frauen mit Einlingsschwangerschaften mit hohem Risiko sollten das individuelle Risiko, der potenzielle Nutzen, die Nachteile und die praktischen Möglichkeiten einer

Behandlung erörtert werden. Eine Behandlung von unselektierten Mehrlingsschwangerschaften mit einem Gestagen wurde durch die Evidenz nicht unterstützt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Utrogestan liegt humanidentisches Progesteron in mikronisierter Form in einer Lipidträgersubstanz vor; dies ermöglicht eine ausreichende Resorption bei oraler Gabe. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung liegt bei etwa 10 % des applizierten unveränderten Wirkstoffes.

Resorption

Oral:

Nach oraler Gabe von 100 mg Utrogestan erreicht der Plasmaspiegel 10 ng/ml nach etwa 2 – 3 Stunden. Bei Einzeldosen von 200 mg wurden Werte zwischen 19 und 28 ng/ml gemessen. Die Resorption ist stark von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme abhängig. Oral aufgenommenes Progesteron unterliegt einem First-Pass-Effekt. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften erfolgt eine Anreicherung im Fettgewebe; die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6 Stunden; die Ausscheidung erfolgt in Form von Glucuroniden und Sulfatverbindungen vorwiegend renal.

Vaginal:

Mikronisiertes Progesteron wird rasch resorbiert und erreicht abhängig von der täglichen Dosis stabile Plasmaspiegel in einem Bereich von 4 – 12 ng/ml.

Verteilung

Progesteron wird zu etwa 96 % – 99 % an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin (50 % – 54 %) und Transcortin, gebunden.

Biotransformation

Progesteron wird primär in der Leber metabolisiert. Bei oraler Applikation sind die Hauptmetaboliten im Plasma 20 α -Hydroxy-4 α -prenolon und 5 α -Dihydroprogesteron. Einige Progesteron-Metaboliten werden über die Galle ausgeschieden, können dekonjugiert und im Darm nochmals mittels Reduktion, Dehydroxylierung und Epimerisierung metabolisiert werden. Die meisten Plasma- und Harnmetaboliten unterscheiden sich nur unwesentlich von denen der physiologischen Ausscheidung via Corpus luteum.

Bei vaginaler Applikation konnten mangels First-Pass Metabolisierung nur niedrige Pregnanolon- und 5 α -Dihydroprogesteron-Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Elimination

Etwa 95 % werden über die Niere in Form von glykosylierten Metaboliten, vor allem 3 α ,5 β -Pregnandiol, ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen von Mutagenitätsstudien kam es bei bestimmten Tierspezies zu Chromosomenverklumpungen in den Zellen der Reproduktionsorgane. Die bisherigen klinischen Erfahrungen lassen jedoch keine Relevanz dieser Ergebnisse für die Anwendung am Menschen erkennen.

Bei kleinen Nagern kann Progesteron aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungen an den entsprechenden Zielorganen die Tumorbildung anregen. Für den Menschen gibt es keine Hinweise, dass Progesteron das Karzinomrisiko erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonnenblumenöl
Lecithin (aus Sojabohnen)
Titandioxid
Gelatine
Glycerin
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackung und Aluminiumfolie in Faltschachtel
Packungsgrößen: 30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Hinweise erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare S.A.
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22178

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig