

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Utrogestan 200 mg vaginalkapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én kapsel inneholder 200 mg progesteron (mikronisert).

Hjelpestoffer med kjent effekt: Soyalecitin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalkapsler, myke

Ovale, lysegule, myke kapsler, inneholdende hvitaktig oljesuspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Utrogestan er indisert til kvinner

- som støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi (ART).
- for å forhindre for tidlig fødsel hos kvinner med ettbarnssvangerskap som har kort livmorhals (livmorhals ≤ 25 mm ved ultralyd i andre trimester) og/eller tidligere spontan for tidlig fødsel (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Som støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi – den anbefalte dosen er 600 mg/døgn, fordelt på tre doser, én kapsel om morgenen, én midt på dagen og den tredje ved leggetid. Behandlingen skal starte senest tredje dag etter egguthenting. Ved bekreftet graviditet skal behandlingen fortsette frem til minst uke 7, men ikke lenger enn til uke 12.

For å forhindre for tidlig fødsel hos kvinner med ettbarnssvangerskap som har kort livmorhals og/eller tidligere spontan for tidlig fødsel – den anbefalte doseringen er 200 mg per dag på kvelden ved leggetid fra ca. uke 20 til uke 34 i svangerskapet.

For informasjon om delt beslutningstaking, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Utrogestan i den pediatriske populasjonen.

Eldre pasienter

Det er ikke relevant å bruke Utrogestan hos eldre.

Administrasjonsmåte

Vaginal bruk.

Utrogestankapselen skal føres dypt inn i skjeden.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- Gulsott
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Karsinom i bryster eller genitalier
- Tromboflebitt
- Tromboemboliltilstander
- Hjerneblødning
- Porfyri
- «Missed abortion»
- Preterm vannavgang (PPROM – premature rupture of membranes) (se pkt. 4.4)
- Allergi mot peanøtter eller soya (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

- Det skal gjennomføres en komplett medisinsk undersøkelse før oppstart av behandling og deretter regelmessig under behandlingen.
- Utrogestan er ikke egnet som prevensjonsmiddel.
- I sjeldne tilfeller kan bruk av mikronisert progesteron i andre eller tredje trimester av svangerskapet føre til utvikling av svangerskapskolestase eller hepatocellulær leversykdom.
- Behandling skal seponeres ved diagnostisering av «missed abortion».

Forsiktighetsregler

- Enhver vaginal blødning skal alltid undersøkes.

Spesifikke advarsler i forbindelse med støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi

- Utrogestan skal kun brukes de første tre månedene av graviditeten og skal kun administreres vaginalt.

Spesifikke forsiktighetsregler i forbindelse med å forhindre for tidlig fødsel hos kvinner med ettbarnssvangerskap som har kort livmorhals og/eller tidligere spontan for tidlig fødsel

Før behandlingsoppstart:

- Risikoer og fordeler ved tilgjengelige behandlingsalternativer skal diskuteres med pasienten. Legen og pasienten skal sammen ta en beslutning om hvilken behandling som er best egnet (se pkt 5.1).
- Preterm vannavgang (PPROM) skal utelukkes (se pkt. 4.3). Dersom det oppstår vannavgang under behandlingen, skal videre behandling med Utrogestan seponeres.

Utrogestan inneholder soyabønnelecitin og kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner (urticaria og anafylaktisk sjokk hos overfølsomme pasienter). Siden det er mulig sammenheng mellom allergi mot soya og allergi mot peanøtter, bør pasienter med peanøttallergi unngå å bruke Utrogestan (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Utrogestan kan påvirke effektene av bromokriptin og eventuelt øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin. Utrogestan kan påvirke resultatene av laboratorieprøver for lever- og/eller endokrine funksjoner.

Utrogestans metabolisme akselereres av rifamycinholdige legemidler (slik som rifampicin) og antibakterielle midler.

Progesterons metabolisme i humane levermikrosomer ble hemmet av ketokonazol (IC₅₀ <0,1 mikrom). Ketokonazol er en kjent hemmer av cytokrom P450 3A4. Disse data indikerer derfor at ketokonazol kan øke progesterons biotilgjengelighet. Den kliniske relevansen av in vitro-funnene er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Naturlig progesteron kan gis oralt, vaginalt eller intramuskulært for å behandle lutealfasedefekt frem til minst uke 7 og ikke senere enn uke 12 av graviditeten. Naturlig progesteron kan også gis vaginalt til forebygging av for tidlig fødsel, fra uke 20 i svangerskapet til uke 34.

Graviditet

Det er ikke funnet noen sammenheng mellom maternal bruk av naturlig progesteron i tidlig graviditet og fostermisdannelser.

Amming

Utrogestan er ikke indisert ved amming.

Detekterbare mengder progesteron går over i morsmelk.

Fertilitet

Da dette legemidlet er indisert som lutealsviktstøtte hos subfertile eller infertile kvinner, er det ingen kjente skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Utrogestan har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Lokal intoleranse (brennende følelse, kløe eller oljeaktig utflod) har vært observert i kliniske studier og rapportert i publikasjoner, men forekomsten er svært sjelden.

Ved anbefalt bruk kan det forekomme forbigående fatigue eller svimmelhet innen 1–3 timer etter bruk av legemidlet.

Rapportering av bivirkninger etter markedsføring

Informasjonen gitt nedenfor er basert på omfattende erfaring etter markedsføring fra vaginal bruk av progesteron.

Bivirkninger er rangert under frekvensoverskrifter ved hjelp av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer	Kløe
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginalblødning Vaginal utflod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brennende følelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering kan omfatte søvnighet, svimmelhet, eufori eller dysmenoré.

Behandlingen er observasjon, og ved behov skal det iverksettes symptomatiske og støttende tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener, ATC-kode: G03DA04.

Virkningsmekanisme

Som støtte i lutealfasen ved ART:

Progesteron er et naturlig progestogen, det viktigste hormonet i corpus luteum og placenta. Det virker på endometriet ved å endre proliferasjonsfasen til sekretorisk fase. Utrogestan har alle egenskapene til endogent progesteron med induksjon av et endometrium i full sekresjon, og særlig gestagene, antiøstrogene, svakt antiandrogene og antialdosteroneffekter.

For å forhindre for tidlig fødsel

Progesteron er viktig under graviditet for å holde livmoren i ro ved å begrense produksjonen av stimulerende prostaglandiner som får livmoren til å trekke seg sammen. Progesteron begrenser også frigiving av matriks-metalloproteinaser som kan få livmorhalsen til å flates ut og bli myk ved å hemme uttrykket av kontraksjonsrelaterte proteiner (ionekanaler, oksytocin- og prostaglandinreseptorer og gap junctions) i livmorveggen.

Selv om progesteronnivået i morens blodomløp ikke endres signifikant i ukene før fødsel, er igangsettelse av fødsel til termin og før termin forbundet med en funksjonell stans av progesteronaktivitet rundt livmoren.

Klinisk effekt / sikkerhetsstudier

En metaanalyse av individuelle deltakerdata fra randomiserte, kontrollerte studier (EPPPIC 2021) konkluderte at vaginal progesteron reduserte antall fødsler før uke 34 ved høyrisiko ettbarNSSvangerskap. Studier av ettbarNSSvangerskap inkluderte hovedsakelig kvinner med tidligere spontan for tidlig fødsel eller kort livmorhals. For tidlig fødsel før uke 34 ble redusert hos kvinner som fikk vaginal progesteron (ni studier, 3769 kvinner; relativ risiko [RR] 0,78; 95 % KI 0,68–0,90). Gitt den økte underliggende risikoen, var absolutt risikoreduksjon større for kvinner med kort livmorhals, og behandlingen kan derfor være mest nyttig for disse kvinnene. Leger bør sammen med kvinner med høyrisiko ettbarNSSvangerskap diskutere den enkelte pasients risiko, potensielle fordeler, skader samt praktiske faktorer knyttet til inngrep (delt beslutningstaking). Behandling av uselekterte flerbarnsgraviditeter med et progestogen ble ikke støttet av evidens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen for ulik dosering (f.eks. 300 mg vs. 600 mg) av progesteron administrert vaginalt er ikke-lineær. Systemiske progesteronkonsentrasjoner er de samme med ulike doseringer, på grunn av lokale farmakokinetiske prosesser, som f.eks. direkte, passiv diffusjon eller transport gjennom den lokale blodsirkulasjonen eller lymfesirkulasjonen, som gjør at progesteron blir transportert fra vagina til livmor.

Absorpsjon

Mikronisert progesteron administrert vaginalt, absorberes raskt, og det oppnås stabile plasmakonsentrasjoner (4–12 mg/ml, avhengig av døgndosering) og en gjennomsnittlig C_{max} på omtrent 8 timer, med færre individuelle forskjeller sammenlignet med legemidler som tas oralt.

Med en daglig dose på 600 mg progesteron administrert vaginalt, var plasmakonsentrasjonen av progesteron stabil, uavhengig av administrasjonstidspunktene, og den høyeste gjennomsnittlige konsentrasjonen var 11,63 ng/ml.

Distribusjon

Mikronisert progesteron administrert vaginalt, gjennomgår den første metabolske syklusen i livmoren når progesteron distribueres primært eller selektivt inn i livmoren, og forårsaker høyere hormonnivåer i livmoren og nærliggende vev.

Progesteron transporteres via lymfene og blodårene og ca. 96–99 % er bundet til serumproteiner, hovedsakelig til serumalbumin (50–54 %) og transkortin (43–48 %).

Eliminasjon

Ved vaginal administrasjon av progesteron kan førstepassasjemetabolisme i leveren unngås, noe som kan gi høyere plasmanivåer lenger.

95 % av progesteron elimineres fra urinen som glukuronkonjugerte metabolitter, hovedsakelig som 3 α , 5 β -pregnandiol (pregnandiol).

Biotransformasjon

Progesteron metaboliseres i leveren.

Oral progesteron skilles ut i galleblære og nyrer og har en halveringstid på 5–95 minutter. Det kan påvises i urin etter 24 timer, og en liten mengde (8–17 %) skilles ut i feces.

Etter vaginal administrasjon er observerbare plasmanivåer av pregnanolon og 5 α -dihydroprogesteron svært lave, på grunn av fravær av first-pass metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold:

Solsikkeolje, raffinert
Soyalecitin

Kapselskall:

Gelatin
Glyserol
Titandioksid (E171)
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i PVC/aluminium blisterpakninger i esker. Pakningsstørrelser: Blisterpakning inneholdende 15, 21, 45 eller 90 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza,
Harbourmaster Place, International Financial Services Centre
Dublin 1,
D01 A9N3Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12518

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.08.2019

Dato for siste fornyelse: 25.03.2024

10. OPPDATERINGSDATO

02.09.2024