

1. LEGEMIDLETS NAVN

Utrogestan 400 mg myke vaginalkapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 400 mg progesteron.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalkapsel, myk.

Oval, gulaktig, myk kapsel (ca. 2,5 cm x 0,9 cm) som inneholder en hvitaktig oljesuspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Utrogestan er indisert til forebygging av spontanabort hos kvinner som får blødning i første trimester av svangerskapet og som tidligere har opplevd spontanabort (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal alltid tilpasses den enkelte pasient. En beslutning om å behandle kvinner som tidligere har opplevd spontanabort, skal tas på bakgrunn av nærmere undersøkelse samt legens skjønn.

Dosering

Kun til vaginal bruk.

Den anbefalte dosen er 400 mg to ganger daglig (morgen og kveld). Behandlingen bør igangsettes i første trimester av svangerskapet, ved første tegn på vaginalblødning (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler) og bør fortsette til 16. svangerskapsuke.

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Det er ikke relevant å bruke Utrogestan hos eldre.

Administrasjonsmåte

Vaginal bruk.

Hver Utrogestan-kapsel 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 bryst- eller kjønnsorganer
- Tromboflebitt
- Tromboemboliske sykdommer
- Cerebral blødning
- Porfyri
- Allergi mot nøtter eller soya (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler:

Det skal utføres en fullstendig medisinsk undersøkelse før oppstart av og regelmessig under behandlingen.

Utrogestan skal kun brukes ved truende spontanabort i første trimester og opptil 16. svangerskapsuke og skal kun administreres vaginalt.

Utrogestan er ikke egnet som prevensjonsmiddel.

Behandlingen skal seponeres ved diagnostisering av "missed abortion".

Forsiktighetsregler:

Enhver vaginalblødning bør alltid utredes.

Utrogestan inneholder soyalecitin og kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner (urtikaria og anafylaktisk sjokk hos overfølsomme pasienter). Siden det er en 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 effekten av bromokriptin og kan øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin. Utrogestan kan påvirke resultatene av laboratorieprøver på leverfunksjon og/eller endokrine funksjoner.

Antibakterielle legemidler og legemidler fra gruppen rifamycin (som rifampicin) fører til raskere metabolisme av Utrogestan.

Ketokonazol hemmer metabolismen av progesteron via levermikrosomer ($IC_{50} < 0,1$ mikrom). Det er kjent at ketokonazol er en hemmer av cytokrom P450 3A4. Disse dataene tyder derfor på at ketokonazol kan øke biotilgjengeligheten til progesteron. Den kliniske relevansen av disse in vitro-funnene er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke funnet noen sammenheng mellom bruk av naturlig progesteron hos mor tidlig i svangerskapet og medfødte misdannelser hos foster.

Amming

Utrogestan er ikke indisert ved amming. Detekterbare mengder progesteron er funnet i morsmelk.

Fertilitet

Da dette legemidlet er indisert til forebygging av spontanabort hos kvinner, er det ingen kjente skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Utrogestan kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Lokal intoleranse (svie, kløe eller oljeaktig utflod) har vært observert, men forekomsten er svært sjelden.

Når Utrogestan brukes som anbefalt, kan forbigående fatigue eller svimmelhet oppstå i løpet av 1–3 timer etter inntak av legemidlet.

Bivirkninger er rangert etter følgende frekvenskonvensjon: 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser (MedDRA)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal utflod Vaginalblødning
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

Progesteron er et naturlig endogent hormon i corpus luteum og er 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 fullt sekretorisk endometrie, og har spesielt en gestagen, antiøstrogen, svakt antiandrogen og antialdosteron effekt.

De farmakodynamiske effektene mot truende eller ny spontanabort er at progesteron modulerer mors immunrespons som skal beskytte fosteret, forbedrer utero-placental sirkulasjon, opprettholder livmorhalsens tilstand gjennom hele svangerskapet, fremmer relaksjon av myometriet, hemmer prostaglandinproduksjonen, samt har anti-inflammatoriske egenskaper.

klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av mikronisert progesteron for forebygging av spontanabort hos kvinner som har de to risikofaktorene tidlig blødning og tidligere spontanabort, ble evaluert i PRISM-studien. Fordelen med behandling med vaginalt progesteron 400 mg to ganger daglig økte med et økende antall tidligere spontanaborter. Fordelen nådde statistisk signifikans i den forhåndsspesifiserte undergruppen av kvinner som hadde opplevd tre eller flere spontanaborter samt blødning under nåværende svangerskap; raten for levendefødte var 72 % (98/137) med progesteron mot 57 % (85/148) med placebo (ratedifferanse 15 %; risikoforhold, 1,28, 95 % KI, 1,08-1,51; P = 0,004). I denne gruppen var Number Needed To Treat 8 (95 % KI, 7-10). Ut ifra et sikkerhetsperspektiv ble progesteron 400 mg godt tolerert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Utrogestan har en lokal effekt på vagina og livmor. Effekten av vaginalt progesteron er relatert til den totale mengden progesteron som akkumuleres i endometriet og ikke til den totale mengden som absorberes systemisk.

Absorpsjon

Mikronisert progesteron absorberes raskt etter vaginal administrering. I motsetning til peroralt progesteron gjennomgår ikke vaginalt progesteron førstepassasjemetabolisme i mage/tarm og lever. På grunn av "førstepassasjeeffekt" i uterus oppstår relativt høye konsentrasjoner i uterusvev og nærliggende vev samt lav systemisk eksponering for progesteron og metabolitter.

Plasmaeksponeringen etter administrering av forskjellige vaginale doser (f.eks. 200 mg til 600 mg) er ikke-lineær og øker mindre enn proporsjonalt med dosen. I en klinisk studie ble det rapportert at administrering av en daglig vaginal dose på 600 mg progesteron førte til stabile plasmakonsentrasjoner mellom doseringene. Høyeste gjennomsnittlige plasmakonsentrasjon var omtrent 11,6 ng/ml.

Distribusjon

Vaginalt akkumulert progesteron gjennomgår den første metabolske syklusen i uterus og forårsaker høyere hormonnivåer i uterus og nærliggende vev.

Den lave mengden av progesteron som blir absorbert transporteres via lymfe- og blodårene, og omtrent 96–99 % er bundet til serumproteiner, hovedsakelig til serumalbumin (50–54 %) og transkortin (43–48 %).

Biotransformasjon

Etter vaginal administrasjon påvises kun lave plasmanivåer av pregnenolon og 5 α -dihydroprogesteron grunnet fravær av førstepassasjemetabolisme.

Eliminasjon

95 % av systemisk absorbert progesteron elimineres fra urin i form av glukoronkonjugerte metabolitter.

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 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

- Solsikkeolje, rensert

- Soyalecitin

Kapselskall:

- Gelatin
- Glyserol (E442)
- Titandioksid (E171)
- Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen (flasken).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Utrogestan er pakket i hvite HDPE-flasker som inneholder 15 kapsler, med en hvit barnesikret skrukork i polypropylen (PP) og en avrivbar sølvfarget forsegling. Flasken utleveres i en eske.

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
16 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02HE63
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14927

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2023