

1. LEGEMIDLETS NAVN

Utrogestan 100 mg myk kapsel

Utrogestan 200 mg myk kapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én myk kapsel inneholder:

Utrogestan 100 mg: *progesteron (mikronisert) 100 mg*

Utrogestan 200 mg: *progesteron (mikronisert) 200 mg*

Hjelpestoff med kjent effekt: Soyalecitin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

Utrogestan 100 mg: Rund, svakt gul, myk kapsel som inneholder en hvitaktig oljesuspensjon.

Utrogestan 200 mg: Oval, svakt gul, myk kapsel som inneholder en hvitaktig oljesuspensjon.

Kapselstørrelse:

- 100 mg: rund 5
- 200 mg: oval 10

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Utrogestan er indisert til voksne.

- Syklusforstyrrelser på grunn av progesteroninsuffisiens, spesielt uregelmessig menstruasjon
- Brukt som tillegg ved hormonerstatningsterapi (HRT) med et østrogen hos postmenopausale kvinner med intakt livmor

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er som følger, i henhold til indikasjon:

- Ved lutealsvikt (uregelmessig menstruasjon):
Kapslene skal tas i 10 dager per syklus, vanligvis fra og med dag 17 til og med dag 26. Standard dose er 200 til 300 mg progesteron per dag, tatt som én kapsel eller to separate kapsler, dvs. 200 mg om kvelden ved leggetid pluss eventuelt 100 mg om morgenen.
- Ved behandling av menopause:
Behandling med kun østrogen er ikke anbefalt alene hos menopausale kvinner med intakt livmor. Ett enkelt inntak av 200 mg progesteron ved leggetid skal tas som tillegg i minst 12 til 14 dager per måned, dvs. i løpet av de to siste ukene av hver behandlingssyklus, etterfulgt av ca. én uke uten noen form for erstatningsterapi. Bortfallsblødning kan forekomme i denne perioden.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun til oral bruk.

Legemidlet skal fortrinnsvis tas om kvelden ved leggetid og skal ikke tas sammen med mat. Det andre inntaket av legemidlet bør skje om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet skal ikke brukes i følgende tilfeller:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Udiagnostisert blødning fra genitalia
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Levertumorer
- Mistenkt eller bekreftet neoplas i bryster eller genitalia
- Aktiv eller tidligere tromboembolisk sykdom
- Cerebral blødning
- Porfyri
- Ved kontraindikasjon relatert til østrogener når Utrogestan brukes ved HRT sammen med et østrogen (se preparatomtalen for det aktuelle østrogeninnholdende legemidlet).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når legemidlet brukes som anbefalt, er det **IKKE ET PREVENSJONSMIDDEL**.

Dersom behandlingen blir påbegynt for tidlig i måneden, spesielt før den 15. dagen i syklusen, kan syklusen blir forkortet eller det kan forekomme blødning.

- Pasienter skal overvåkes nøye hvis de har eller har hatt venøs trombose.
- Dersom det forekommer blødning fra livmoren, skal ikke Utrogestan forskrives før årsaken til blødningen er etablert ved hjelp av endometrieundersøkelser.
- På grunn av de metabolske risikoene og risikoen for tromboembolisme, som ikke kan utelukkes fullstendig, skal legemidlet seponeres ved:
 - øyesykdommer, som f.eks. nedsatt syn, diplopi og retinale vaskulære lesjoner
 - venøse tromboemboliske eller trombotiske hendelser, uansett lokasjon
 - kraftig hodepine
- Kontroller at pasienten ikke er gravid hvis hun utvikler amenoré under behandlingen.

Medisinsk undersøkelse og oppfølging

Før hormonerstatningsterapi startes opp eller gjenopptas, bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelse (inkludert undersøkelse av bekken og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Under behandlingen anbefales regelmessige undersøkelser som er tilpasset den enkelte kvinne med tanke på hyppighet og type. Kvinner skal få informasjon om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren. Undersøkelser, inkludert egnet bildediagnostikk, som f.eks. mammografi, skal foretas i overensstemmelse med gjeldende akseptert praksis for screening, men skal være tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Endometriehyperplasi

Hos kvinner som fortsatt har intakt endometrium, kan det forekomme regelmessige, mensen-lignende bortfallsblødninger tidlig i behandlingsforløpet. Dette avtar eller stopper helt i takt med økende atrofi i endometriet i løpet av langtidsbehandling. I fravær av disse bortfallsblødningene bør endometriehyperplasi utelukkes ved hjelp av egnede metoder.

Det kan forekomme gjennombruddsblødninger og sporblødninger de første månedene av behandlingen. Dersom det etter en viss tid etter oppstart av behandlingen forekommer gjennombruddsblødning eller sporblødning, eller slike blødninger vedvarer etter at behandlingen er

seponert, må årsaken utredes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Risikoene ved bruk av en kombinasjon av østrogener og progestogener til postmenopausal hormonterapi er nøye beskrevet i preparatomtalene til de spesifikke østrogenholdige legemidlene.

Utrogestan inneholder soyalecitin

Utrogestan inneholder soyalecitin og kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner (urtikaria og anafylaktisk sjokk). Pasienter som er allergiske overfor peanøtter eller soya, skal ikke bruke dette legemidlet (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som er kjent for hepatisk CYP450-3A4 enzyminduksjon, f.eks. barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin, fenylbutazon, spironolakton, griseofulvin, visse antibiotika (ampicillin, tetracykliner) samt urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan medføre økt eliminering av progesteron.

Ketokonazol og andre hemmere av CYP450-3A4 kan gi økt biotilgjengelighet av progesteron.

Progesteron kan påvirke resultatene av laboratorietester knyttet til hepatiske og/eller endokrine funksjoner.

Progestogener kan redusere glukosetoleransen og dermed øke insulinresistensen eller resistensen mot andre antidiabetika som brukes hos pasienter med diabetes mellitus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data på gravide kvinner indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av progesteron.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av progesteron/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av progesteron i morsmelk er ikke undersøkt i detalj. Utrogestan skal ikke brukes under amming.

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

Personer som kjører bil eller bruker maskiner må gjøres oppmerksomme på risikoen for døsighet og/eller svimmelhet som er assosiert med oral bruk av dette legemidlet. Disse problemene kan unngås ved å ta kapslene ved leggetid.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert ved oral administrasjon:

Organklasser	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1 000 til ≤1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til ≤1/1 000	Svært sjeldne ≤1/10 000
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uregelmessig menstruasjon Amenoré Metroragi	Mastodyn		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Døsighet Forbigående følelse av svimmelhet		Depresjon
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast Diaré Forstoppelse	Kvalme	
Sykdommer i lever og galleveier		Kolestatisk gulsott		
Nevrologiske sykdommer			Anafylaktoide reaksjoner	Urtikaria
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Akne		Kloasma

Døsighet og/eller forbigående følelse av svimmelhet er spesielt observert ved samtidig østrogenmangel. Disse effektene forsvinner umiddelbart, uten å svekke fordelene ved behandlingen, når dosene reduseres eller ved økt østrogennivå.

Dersom behandlingen blir påbegynt for tidlig i måneden, særlig før den 15. dagen i syklusen, kan syklusen bli forkortet eller det kan forekomme interkurrente blødninger.

Endringer i menstruasjonen, amenoré eller interkurrente blødninger har vært observert og er generelt assosiert med bruk av progesteron.

Det er også rapportert om andre bivirkninger i forbindelse med østrogen-/progestogenbehandling brukt som hormonerstatningsterapi hos postmenopausale kvinner:

- Østrogenavhengig benign eller malign tumor, f.eks. endometriekarsinom
- Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose i bena eller bekkenet) samt lungeemboli forekommer oftere hos kvinner som får hormonerstatningsterapi enn hos kvinner som ikke får slik terapi
- Myokardinfarkt og slag
- Galleblæresykdom
- Hud- og underhudssykdommer: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura
- Sannsynlig demens

Detaljert informasjon om bivirkningene ved bruk av en kombinasjon av østrogener og gestagener til postmenopausal hormonerstatning er beskrevet i preparatomtalene til de spesifikke østrogenholdige legemidlene.

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 Direktoratet for medisinske produkter www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bivirkningene som beskrives i pkt. 4.8 er vanligvis tegn på overdosering. De forsvinner uten behov for behandling så snart dosene reduseres.

Den vanlige doseringen kan være for høy hos enkelte personer på grunn av vedvarende eller tilbakevendende ustabil endogen progesteronutskillelse, spesifikk overfølsomhet overfor virkestoffet eller svært lave samtidige østradiolkonsentrasjoner i blodet. Tiltak ved slike situasjoner:

- Dosen bør reduseres, eller progesteronet administreres VED LEGGETID OM KVELDEN, 10 dager per syklus, ved forekomst av døsighet eller forbigående svimmelhet.
- Behandlingen bør startes senere i syklusen (f.eks. på dag 19 i stedet for dag 17) dersom syklusen forkortes eller det forekommer sporblødning.
- Kontroller at østradiolkonsentrasjonene er tilstrekkelig høye under perimenopausen og ved hormonerstatningsterapi brukt ved menopause.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Utrogestan, som inneholder mikronisert progesteron, gir signifikant økte plasmakonsentrasjoner av progesteron etter oral bruk. Det korregerer dermed progesteronmangel.

Virkestoffet, progesteron, og det naturlig forekommende progesteronet som produseres av corpus luteum under eggøsning hos kvinner, er kjemisk identiske. Virkestoffet utøver en rekke biologiske effekter, hovedsakelig på målvev som tidligere er sensitisert av østrogener. Progesteron hemmer proliferasjon av endometriet og utvikler et sekretorisk endometrium.

Hos postmenopausale kvinner fremmer østrogener vekst av endometriet, og østrogener alene øker risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tillegg av et progesteron reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos kvinner med intakt livmor betydelig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mikronisert progesteron absorberes i fordøyelseskanalen.

Blodkonsentrasjoner av progesteron øker fra den første timen etter dosering, og høyeste plasmakonsentrasjoner forekommer 1 til 3 timer etter dosering. På grunn av hormonets retensjonstid i vev virker det å være nødvendig å dele den daglige dosen inn i to separate doser gitt med 12 timers mellomrom, slik at hormoneksponering oppnås i hele 24-timersperioden.

Distribusjon

Omtrent 96 %-99 % av progesteron er bundet til serumproteiner, primært til serumalbumin (50 %-54 %) og transkortin (43 %-48 %).

Biotransformasjon

Metabolittene i plasma og urin er de samme som finnes etter fysiologisk sekresjon fra corpus luteum: i plasma er det i hovedsak 20-alfa-hydroksy-delta-4-pregnenolon og 5-alfa-dihydroprogesteron. 95 % av urinutskillelsen skjer i form av glukuronidkonjugerte metabolitter, hovedsakelig 3-alfa-5-beta-pregnandiol (pregnandiol).

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken for mikronisert progesteron, både absorpsjon og eliminasjon, var uavhengig av administrert dose, og doseproporsjonalitet er bekreftet. Selv om det finnes variasjoner som ikke er klinisk relevante, viser samme individ tilsvarende farmakokinetiske egenskaper også etter flere måneder. Riktig dosering kan dermed tilpasses individuelt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

En betydelig mengde publisert informasjon relatert til et tydelig farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold støtter effekten av naturlig mikronisert progesteron, spesielt:

- ved uregelmessig menstruasjon og som tilleggsbehandling med østrogen til postmenopausale kvinner med intakt livmor (hormonbehandling).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Solsikkeolje

Soyalecitin

Kapselskall

Gelatin

Glyserol

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet er til oral bruk og leveres i blisterpakninger av PVC/aluminium. Hver pakning inneholder 30 eller 90 myke kapsler med Utrogestan 100 mg.

Legemidlet er til oral bruk og leveres i blisterpakninger av PVC/aluminium. Hver pakning inneholder 15, 30, 45 eller 90 myke kapsler med Utrogestan 200 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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 A9N3
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Utrogestan 100 mg, myk kapsel: 23-15665
Utrogestan 200 mg, myk kapsel: 23-15666

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2024

10. OPPDATERINGSDATO

02.09.2024