

1. LEGEMIDLETS NAVN

Utrogestan 300 mg vaginalkapsel, myk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 300 mg progesteron (mikronisert).

Hjelpestoff med kjent effekt: én kapsel inneholder 3 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalkapsel, myk

Oval, lysegul, myk gelatinkapsel (ca. 2,5 cm x 0,8 cm) som inneholder hvitaktig oljesuspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Utrogestan er indisert til voksne kvinner som støtte i lutealfasen ved assistert reproduksjonsteknologi (ART).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun vaginal bruk.

Den anbefalte doseringen er 600 mg/døgn fordelt på to doser, én om morgenen og den andre på kvelden ved leggetid. Behandlingen starter opp senest den tredje dagen etter uthenting av oocytter til minst 7. uke av graviditeten og ikke lenger enn til 12. uke av graviditeten eller til menstruasjonen starter.

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

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

Administrasjonsmåte

Vaginal bruk.

Hver Utrogestan-kapsel skal føres dypt inn i skjeden.

Ved dosering én gang daglig skal kapselen føres dypt inn i skjeden ved leggetid.

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
- Tromboembolililstander
- Cerebral blødning

- Porfyri
- "Missed abortion"
- Allergi mot nøtter eller soya (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler:

Fullstendig medisinsk undersøkelse skal foretas før oppstart av og regelmessig under behandlingen. Utrogestan skal kun brukes de første tre månedene av graviditeten og skal kun administreres vaginalt. Utrogestan er ikke egnet som prevensjonsmiddel.

Utrogestan er ikke beregnet for behandling av truende prematur fødsel.

Bruk av mikronisert progesteron i graviditetens andre og tredje trimester kan føre til utvikling av svangerskapskolestase eller hepatocellulær leverskade.

Glukosetoleranse kan bli nedsatt ved behandling med progesteron, og det skal utføres hyppigere overvåking. Progesteron har vært forbundet med en økning av diabetes type 2, og det kan være nødvendig å foreta justeringer av legemidlet hos pasienter som behandles for diabetes.

Behandling skal seponeres ved diagnostisering av "missed abortion".

Forsiktighetsregler:

Vaginale blødninger skal alltid undersøkes.

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

Progestagener kan påvirke balansen i behandlingen av diabetes og har vært forbundet med en økning av diabetes type 2. Det kan være nødvendig å justere diabetesmedisinen til pasienter som samtidig behandles med progestagen (se pkt. 4.4).

Effekter progesteron kan ha på andre medisiner:

Progesteron kan:

- Forsterke eller svekke koagulasjonseffekten av kumariner og forhindre koagulasjonseffekten av fenindion
- Forhindre metabolisering av ciklosporin, som øker plasmakonsentrasjonen av ciklosporin og toksisitetsrisikoen
- Øke plasmakonsentrasjonen av tizanidin
- Påvirke effekten av bromokriptin
- Forsterke den arytmogene effekten av bupivakain
- Påvirke resultatene av lever- og/eller endokrine funksjonstester
- Forhindre oksideringen av enkelte benzodiazepinderivater, slik som diazepam, klordiazepoxid og alprazolam, og forårsake glukuronidering av oksazepam og lorazepam. Disse synergistiske effektene er sannsynligvis ikke klinisk signifikante, ettersom benzodiazepiner har et bredt terapeutisk spekter.

Effekter av andre legemidler på progesteron:

Følgende legemidler kan øke metaboliseringen av progesteron:

- Perampanel eller topiramat
- Visse antibiotika, slik som ampicillin, amoksisillin og tetracykliner kan redusere plasmakonsentrasjonen av steroider, siden disse antibiotikaene kan ha en effekt på hydrolyse av steroidkonjugater i tarmen og på reabsorpsjon av ikke-konjugert steroid, som i så fall medfører at konsentrasjonen av det aktive steroidet i tarmen blir redusert
- Rifampicin og rifabutin

- Epilepsilegemidler (ikke valproinsyre): fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, eslikarbazepin, okskarbazepin og primidon/rufinamid (ved å forårsake oksidativ dekomponering)
- Urtepreparater som inneholder johannesurt
- Antiretrovirale legemidler (proteasehemmere): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- Bosentan
- Aprepitant.

Følgende legemidler kan forhindre metabolismen av progesteron, som fører til økning i biotilgjengeligheten til progesteron:

- Soppdrepende midler (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)
- Immunosuppressiver (takrolimus)
- Statiner (atorvastatin, rosuvastatin)
- Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (selegilin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Naturlig progesteron kan gis oralt, vaginalt eller intramuskulært til behandling av lutealfasesvikt til minst 7. uke av graviditeten og ikke lenger enn til 12. uke av graviditeten.

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 ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning

Nedenstående informasjon er basert på erfaring etter godkjenning av vaginalt administrert 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser (MedDRA)	Frekvens svært sjeldne ($< 1/10\,000$)	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner	

Hud- og underhudssykdommer		Pruritus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vaginalblødning Vaginal utflod

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 endometrium i full sekresjon, og særlig gestagene, antiøstrogene, svakt antiandrogene og antialdosterone effekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen for ulike doseringer (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, slik som direkte, passiv diffusjon eller transport gjennom den lokale blodsirkulasjonen eller lymfesirkulasjonen, som gjør at progesteron blir transportert fra vagina til livmoren.

Absorpsjon

Etter vaginal administrasjon absorberes mikronisert progesteron raskt, og stabile plasmanivåer (i området 4–12 ng/ml, avhengig av døgndosen) og gjennomsnittlig C_{max} oppnås innen ca. 8 timer med mye mindre interindividuelle forskjeller enn etter oral administrasjon.

Kliniske studier med en dose på 300 mg progesteron administrert vaginalt daglig i sju dager, har vist at konsentrasjonene av progesteron var stabile uavhengig av administrasjonstidspunktene, slik at den gjennomsnittlige konsentrasjonen var konstant over 6 ng/ml og maksimal gjennomsnittlig konsentrasjon 8,03 ng/ml.

Med en daglig dose på 600 mg progesteron administrert vaginalt var plasmakonsentrasjonen av progesteron også stabil uavhengig av administrasjonstidspunktene, og den høyeste gjennomsnittlige konsentrasjonen var 11,63 ng/ml. C_{max} var altså høyere med 600 mg/dag sammenlignet med 300 mg/dag.

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 nærtliggende vev.

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

Eliminasjon

Ved vaginal administrasjon av progesteron kan first-pass metabolismen i leveren unngås, noe som kan gi høyere plasmanivåer lenger.

Eliminasjon i urin observeres for 95 % i form av glykurokonjugerte metabolitter, hovedsakelig 3 α , 5 β -pregnandiol (pregnandiol).

Biotransformasjon

Oral progesteron skilles ut i galleblære og nyrer, med 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 påvises kun lave plasmanivåer av pregnanolon og 5 α -dihydroprogesteron, 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 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

- Solsikkeolje, rensset
- Soyalecitin

Kapselskall:

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning: 15 dager. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Utrogestan vaginalkapsler, myke, er pakket i hvite HDPE-flasker som inneholder 15 kapsler, med hvitt barnesikret skruelukk i polypropylen (PP) og avrivbar sølvfarget forsegling.

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)

20-13563

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023