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
Jede Kapsel enthält 1 mg Lecithin aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Gelbliche, runde Weichkapsel, die eine weißliche, ölige Suspension enthält.

Größe der Kapsel: ca. 8,6 mm x 8,6 mm

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

Dosierung
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.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Kapseln unzerkaut mit einem Glas Wasser einnehmen.

Vaginale Anwendung

Dosierung
- 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
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Utrogestan bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Personen
Wie bei Erwachsenen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss (siehe Abschnitt 4.4) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben,
- Porphyrie,
- verhaltener Abort,

- früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes (PPROM)) (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus gelten die folgenden Gegenanzeigen für jede andere als die geburtshilfliche Anwendung (ART oder Schwangerschaft):
- vermutete oder bestätigte Neoplasie der Brust oder der Geschlechtsorgane,
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt) oder venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe auch Abschnitt 4.4),
- im Falle einer Kontraindikation im Zusammenhang mit Estrogenen, wenn Utrogestan zur Hormonersatztherapie in Kombination mit einem Estrogen angewendet wird (siehe Fachinformation des jeweiligen estrogenhaltigen Arzneimittels).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Utrogestan ist nicht als Verhütungsmittel geeignet und darf nur gemäß den Indikationen in Abschnitt 4.1 angewendet werden. Patientinnen, die sich in der perimenopausalen Phase befinden, sollten darauf hingewiesen werden, nichthormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Begleittherapie im Rahmen der Estrogensubstitution in den Wechseljahren (HRT)
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.

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 Risken 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.

<u>Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen</u>
Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung muss eine vollständige ärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) soll sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen 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.

<u>Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie</u>
Die Behandlung ist abzubrechen, 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)
- venöse oder thrombotische thromboembolische Ereignisse unabhängig von der Lokalisation.

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 Estrogenmontherapie 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 (mindestens 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).

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 Hypertriglyzeridämie sollen während einer Estrogenersatztherapie oder einer HRT engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Estrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.

- Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (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. steroidalen Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, 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.

Ergänzung der Lutealphase bei In-vitro-Fertilisationszyklen und ovarielle Funktionsschwäche oder völliges Ovarversagen
Im Fall einer Schwangerschaft dürfen Utrogestan 100 mg-Kapseln nur während der ersten 3 Monate und ausschließlich vaginal angewendet werden.

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.

Utrogestan ist nicht zur Behandlung einer unmittelbar bevorstehenden Frühgeburt bestimmt.

Die Behandlung muss bei Diagnose eines verhaltenen Aborts abgebrochen werden.

Eventuell auftretende vaginale Blutungen müssen immer abgeklärt werden.

Hilfsstoffe
Utrogestan enthält Lecithin aus Sojabohnen und kann bei überempfindlichen Patientinnen Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria und anaphylaktischen Schock) hervorrufen. Da ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Allergie gegen Soja und einer Allergie gegen Erdnüsse besteht, dürfen Patientinnen mit einer Erdnussallergie dieses Arzneimittel nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Utrogestan-Kapseln enthalten hochraffiniertes Sonnenblumenöl, bei dem sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Erwachsenen auftreten können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Effekte können nach oraler Verabreichung von Progesteron auftreten. Aufgrund der geringen Plasmakonzentrationen von Progesteron bei vaginaler Verabreichung sind die folgenden Wechselwirkungen bei vaginaler Anwendung jedoch nicht zu erwarten.

Es wurden keine klinischen *In-vivo*-Studien durchgeführt. *In vitro* wurde jedoch gezeigt, dass Progesteron durch CYP3A4 metabolisiert wird. Daher können Arzneimittel, die das Enzym CYP3A4 beeinflussen, die Progesteronkonzentrationen verändern.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Leberenzym CYP450-3A4 induzieren, können zu einer Erhöhung des Metabolismus und der Elimination von Progesteron führen. Dazu gehören unter anderem:
- Rifampicin und Rifabutin,
- einige Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Topiramat),
- pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut *(Hypericum perforatum)* enthalten,
- antiretrovirale Arzneimittel (z. B. Nevirapin, Efavirenz),
- Bosentan,
- Aprepitant.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Leberenzym CYP450-3A4 hemmen, können den Metabolismus von Progesteron verhindern, was zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Progesteron führt. Dazu gehören unter anderem:
- Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol),
- antiretrovirale Arzneimittel (Proteasehemmer) (z. B. Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir),
- einige Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin).

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. Utrogestan 100 mg-Kapseln sind in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Utrogestan hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dieses Arzneimittel kann bei oraler Anwendung zu Schwindel und Schläfrigkeit führen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Orale Anwendung

Die folgenden Informationen basieren auf umfangreichen Erfahrungen nach der Markteinführung bei oraler Verabreichung von Progesteron.

Systemorganklasse	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Zwischenblutungen, unregelmäßige Menstruation

Die 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, substanziell 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) – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger 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)
**Gesamtrisikoquotient. 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 Endometriumkarzionom 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-Risiko

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 für ischämischen Schlaganfall* 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

Die folgenden Informationen basieren auf umfangreichen Erfahrungen nach der Markteinführung bei vaginaler Verabreichung von Progesteron.

Systemorganklasse	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominelle Distension
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vaginaler Ausfluss, Zwischenblutungen, vulvovaginale Beschwerden, unregelmäßige Menstruation

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 Proteingenen (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 (EPPPIC 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 humanidentes 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 20α-Hydroxy-4α-prenolon und 5α-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-Metbolisierung nur niedrige Pregnanolon- und 5α-Dihydroprogesteron-Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Elimination
Etwa 95 % werden über die Niere in Form von glykosylierten Metaboliten, vor allem 3α,5β-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 (E 322)
Titandioxid (E 171)
Gelatine (E 441)
Glycerol (E 422)
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
Packungsgröße: 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 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig