

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Utrogest® Luteal 200 mg Weichkapseln zur vaginalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält 200 mg Progesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

2 mg Phospholipide aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel zur vaginalen Anwendung

Ovale, leicht gelbliche Kapsel, die eine weiße, ölige Suspension enthält. Die Kapselgröße ist oval 10.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie (ART),
- 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

Dosierung

- Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg–600 mg/Tag, aufgeteilt in zwei bis drei Dosen, vom Tag der hCG-Injektion 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 (≤ 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: 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.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Utrogest Luteal bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patientinnen

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Utrogest Luteal bei älteren Patientinnen.

Art der Anwendung

Vaginale Anwendung.

Jede Kapsel tief in die Vagina einführen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- nicht abgeklärte Vaginalblutungen;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben;
- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- bestehender hormonempfindlicher maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- Thrombophlebitis, frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel);
- Porphyrie;
- verhaltener Abort oder ektopie Schwangerschaft;
- früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes (PPROM)) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie

Utrogest Luteal darf nur während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft 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 Utrogest Luteal abgebrochen werden.

In seltenen Fällen kann die Anwendung von mikronisiertem Progesteron während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft zur Entwicklung einer Schwangerschaftscholestatose oder einer hepatozellulären Lebererkrankung führen.

Die Behandlung muss bei Diagnose eines verhaltenen Aborts abgebrochen werden.

Eventuell auftretende vaginale Blutungen müssen immer abgeklärt werden.

Bei Verdacht auf eine der folgenden Erkrankungen sollte die Behandlung ebenso ab-

gebrochen werden: Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Störungen, arterielle oder venöse thromboembolische Erkrankungen (venöse Thromboembolie oder Lungenembolie), Thrombophlebitis oder retinale Thrombose.

Obwohl das Risiko von Thromboembolien mit der Anwendung von Estrogenen in Verbindung gebracht wird, bleibt ein Bezug zu Gestagenen fraglich. Deshalb kann die Behandlung mit Utrogest Luteal bei Frauen mit allgemein bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie Thromboembolien in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte, eine weitere Erhöhung des Risikos darstellen. Bei diesen Patientinnen muss der Nutzen der Behandlung mit Utrogest Luteal gegen die Risiken abgewogen werden. Es sollte dabei aber beachtet werden, dass eine Schwangerschaft an sich das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.

Patientinnen mit Depressionen in der Vorgeschichte müssen sorgfältig überwacht werden. Ziehen Sie ein Absetzen in Betracht, wenn die Symptome sich verschlimmern.

Da Progesteron ein gewisses Maß an Flüssigkeitsretention verursachen kann, erfordern Erkrankungen, die durch diesen Faktor beeinflusst werden können (z. B. Epilepsie, Migräne, Asthma, Herz- oder Nierenfunktionsstörungen), eine sorgfältige Überwachung.

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen wurde unter Behandlung mit Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln eine Verminderung der Glukosetoleranz beobachtet. Die Ursache für diese Verminderung ist nicht bekannt. Daher sollten Diabetikerinnen während der Progesteron-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Progesteron wird in der Leber metabolisiert und sollte bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Utrogest Luteal ist nicht als Kontrazeptivum geeignet.

Utrogest Luteal enthält Phospholipide aus Sojabohnen und darf nicht von Patientinnen angewendet werden, die allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch relevante Wechselwirkungen sind für Utrogest Luteal nicht bekannt.

Theoretisch können Wirkstoffe, die das hepatische Cytochrome-P450-3A4 induzieren (z. B. Barbiturate, Antikonvulsiva, Ampicillin, Tetracyclin, Rifampicin, Griseofulvin, Aminoglutethimid und Phenylbutazon, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) die Elimination erhöhen und dadurch die Wirksamkeit von Gestagenen abschwächen.

Die Wirkung von Antidiabetika kann vermindert werden.

Bei intravaginaler Anwendung wird der First-Pass-Effekt der Leber umgangen, so dass intravaginal verabreichtes Progester-

Utrogest® Luteal 200 mg

Weichkapseln zur vaginalen Anwendung



ron weniger von einem raschen Abbau durch enzyminduzierende Substanzen (siehe oben) betroffen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Utrogest Luteal ist im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie (ART) im ersten Trimester der Schwangerschaft sowie zur 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, etwa von der 20. bis zur 34. Schwangerschaftswoche indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen nur begrenzte und nicht aussagekräftige Daten über das Risiko kongenitaler Anomalien einschließlich genitaler Anomalien bei Kindern beiderlei Geschlechts infolge intrauteriner Exposition während der Schwangerschaft vor.

Die Raten kongenitaler Anomalien, spontaner Aborte und ektoper Schwangerschaften, die in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, sind vergleichbar mit der Rate dieser Ereignisse in der Durchschnittsbevölkerung. Die Gesamtexposition ist jedoch zu gering, um daraus Rückschlüsse zu ziehen.

Stillzeit

Utrogest Luteal ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Es treten nachweisbare Mengen an Progesteron in die Muttermilch über.

Fertilität

Dieses Arzneimittel ist zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie (ART) indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

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

Progesteron kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen. Falls diese Nebenwirkungen auftreten, ist beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden azyklische Blutungen, Schmierblutungen und weißer bis gelber Vaginalausfluss beobachtet.

Bei Patientinnen, die Progesteron vaginal zur Unterstützung der Lutealphase im Rahmen einer ART oder zur Prävention einer Frühgeburt angewendet haben, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Kopfschmerzen, vulvovaginale Beschwerden wie vaginaler Schmerz, vaginale Brennen, vaginaler Ausfluss und vulvovaginale Trockenheit, Benommenheit, Schläfrigkeit, Bauchschmerzen, Brustbeschwerden wie Schmerzen, Schwellungen oder Spannungsgefühl in den Brüsten, Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen.

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzugeben.

4.9 Überdosierung

Die Toxizität von Gestagenen ist gering. Die Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Abbruchblutung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene, ATC-Code: G03DA04

Progesteron ist ein natürlich vorkommendes Steroid, das durch das Corpus luteum und die Plazenta sezerniert wird. In Anwesenheit einer ausreichenden Menge Estrogen wandelt Progesteron ein proliferiertes Endometrium in ein sekretorisches Endometrium um. Progesteron ist notwendig, um die Empfänglichkeit des Endometriums für die Implantation eines Embryos zu erhöhen. Nach der Implantation eines Embryos hält Progesteron die Schwangerschaft aufrecht.

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-Metalloproteininasen, die eine Erschlaffung und Erweichung des Gebärmutterhalses verursachen können, indem es die Expression von Genen für kontraktionsassoziierte Proteine (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 Frühgeburen 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 (EPICC 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 Frühgeborenen vor der 34. Schwangerschaftswoche war bei Frauen, die vaginale 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 Ge-

bärmutterhals größer, so dass die Behandlung für diese Frauen am sinnvollsten sein könnte. Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit Frauen mit Einlingschwangerschaften 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

Resorption

Nach oraler Gabe von 100 mg Progesteron wurden Plasmaspiegel von 10 ng/ml nach etwa 2–3 Stunden erreicht. Nach Einzeldosen von 200 mg wurden Werte zwischen 19 und 28 ng/ml gemessen.

Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst. Oral aufgenommenes Progesteron unterliegt einem First-Pass-Effekt.

Nach vaginaler Anwendung wird mikronisiertes Progesteron 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 Serumproteine, hauptsächlich an Albumin (50 %–54 %) und Transcortin, gebunden.

Biotransformation

Progesteron wird primär in der Leber metabolisiert. Nach oraler Applikation sind die Hauptmetaboliten im Plasma 20 α -Hydroxy-4 α -prenolon und 5 α -Dihydroprogesteron. Einige Progesteron-Metaboliten werden über die Galle ausgeschieden und 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.

Nach vaginaler Anwendung konnten mangels First-Pass-Metabolisierung nur niedrige 20 α -Hydroxy-4 α -prenolon- und 5 α -Dihydroprogesteron-Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertzeit liegt bei etwa 6 Stunden. Progesteron wird über die Nieren und die Galle eliminiert. Etwa 95 % werden über die Nieren in Form von glykosylierten Metaboliten ausgeschieden, vor allem 3 α ,5 β -Pregnadiol.

5.3 Pröklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die pröklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sonnenblumenöl
Phospholipide aus Sojabohnen

Gelatine
 Glycerol
 Titandioxid (E171)
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister in Umkartons
 Packungsgrößen: 15, 21, 30, 45, 90 Weichkapseln zur vaginalen Anwendung
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
 Mariendorfer Damm 3
 12099 Berlin
 Telefon: +49 30 408199-0
 Telefax: +49 30 408199-100
 E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
 www.besins-healthcare.de

8. ZULASSUNGNUMMER

97166.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 21. Dezember 2017
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

