

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Utrogest® Luteal 200 mg Weichkapseln zur vaginalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel zur vaginalen Anwendung enthält 200 mg Progesteron (mikronisiert).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel zur vaginalen Anwendung enthält 2 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel zur vaginalen Anwendung

Gelbliche, ovale (ca. 15,1 mm × 9,1 mm) Weichkapsel zur vaginalen Anwendung, die eine weißliche, ölige Suspension enthält.

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 Dosierung 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 muss tief in die Vagina eingeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss (siehe Abschnitt 4.4) 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 ektoper Schwangerschaft;
- früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes (PPROM)) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung muss eine vollständige ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

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 Schwangerschaftscholestase oder einer hepatzellulären Lebererkrankung führen.

Die Behandlung muss bei Diagnose eines verhaltenen Aborts abgebrochen werden. Utrogest Luteal ist nicht zur Behandlung einer **unmittelbar bevorstehenden** Frühgeburt bestimmt.

Eventuell auftretende vaginale Blutungen müssen immer abgeklärt werden.

Bei Verdacht auf eine der folgenden Erkrankungen sollte die Behandlung ebenso abgebrochen 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 Frauen 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 (siehe Abschnitt 4.5).

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

Utrogest Luteal ist nicht als Kontrazeptivum geeignet und darf nur gemäß den Indikationen in Abschnitt 4.1 angewendet werden.

Hilfsstoffe

Utrogest Luteal enthält Phospholipide 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 Erd-

nussallergie Utrogest Luteal nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Utrogest Luteal enthält hochraffiniertes Sonnenblumenöl, bei dem sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Erwachsenen auftreten können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Leberenzym CYP450-3A4 induzieren, wie z.B. Barbiturate, Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin sowie auch pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können die Elimination von Progesteron erhöhen.

Ketoconazol und andere CYP450-3A4-Inhibitoren können die Plasmaexposition von Progesteron erhöhen.

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

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Personen können jedoch Schwindel oder Fatigue auftreten. In diesem Fall sollten Patientinnen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung:

Die folgenden Informationen basieren auf umfangreichen Erfahrungen nach der Markteinführung mit der vaginalen Anwendung von Progesteron.

Die Nebenwirkungen wurden nach der folgenden Konvention nach ihrer Häufigkeit geordnet:

- 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

Siehe Tabelle.

Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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-Metalloproteinasen, 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 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.

Systemorganklasse	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vaginaler Ausfluss, vaginale Blutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen, Fatigue

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mikronisiertes Progesteron wird nach vaginaler Verabreichung schnell resorbiert. Im Gegensatz zu oral angewendetem Progesteron unterliegt vaginal verabreichtes Progesteron keinem First-Pass-Metabolismus im Gastrointestinaltrakt und in der Leber. Infolge des „uterinen First-Pass-Effekts“ treten relativ hohe Konzentrationen im Uterus und den umliegenden Geweben auf, während die systemische Exposition gegenüber Progesteron und seinen Metaboliten gering ist.

Die Plasmaexposition nach Gabe verschiedener vaginaler Dosierungen (z. B. 200 mg bis 600 mg) ist nichtlinear und nimmt weniger als proportional zur Dosis zu. In einer berichteten klinischen Studie führte die Gabe einer täglichen vaginalen Dosis von 600 mg Progesteron zu stabilen Plasmakonzentrationen während der gesamten Verabreichungszeit, wobei die höchste durchschnittliche Plasmakonzentration bei etwa 11,6 ng/ml lag.

Verteilung

Vaginal verabreichtes mikronisiertes Progesteron durchläuft den ersten Stoffwechselzyklus in der Gebärmutter, was zu höheren Hormonspiegeln in der Gebärmutter und den umliegenden Geweben führt.

Der geringe Anteil von Progesteron, der resorbiert wird, wird über die Lymph- und Blutgefäße transportiert und ist zu etwa 96–99 % an Serumproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin (50–54 %) und Transcortin (43–48 %).

Biotransformation

Nach vaginaler Anwendung konnten mangels First-Pass-Metabolisierung nur niedrige Pregnanolon- und 5 α -Dihydroprogesteron-Plasmaspiegel nachgewiesen werden.

Elimination

95 % des systemisch resorbierten Progesterons werden als glucurokonjugierte Metaboliten über den Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Utrogest Luteal wirkt lokal auf die Vagina und die Gebärmutter. Die Wirksamkeit von vaginal verabreichtem Progesteron hängt von der Gesamtmenge an Progesteron ab, die im Endometrium akkumuliert, und nicht von der Menge, die systemisch resorbiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Raffiniertes Sonnenblumenöl
Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)

Kapselhülle

Gelatine (E 441)
Glycerol (E 422)

Titandioxid (E 171)
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

Das Arzneimittel ist in PVC/Aluminiumblister in Umkartons erhältlich.

Packungsgrößen: Blisterpackungen mit 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. ZULASSUNGSNUMMER

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

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

