

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Utrogest® 100 mg Weichkapseln
 Utrogest® 200 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält:

Utrogest 100 mg: Progesteron (mikronisiert) 100 mg

Utrogest 200 mg: Progesteron (mikronisiert) 200 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Phospholipide aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Utrogest 100 mg: runde, leicht gelbliche Weichkapsel, die eine weißliche, ölige Suspension enthält.

Utrogest 200 mg: ovale, leicht gelbliche Weichkapsel, die eine weißliche, ölige Suspension enthält.

Kapselgröße

– 100 mg: rund 5

– 200 mg: oval 10

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Utrogest wird bei Erwachsenen angewendet.

– Zyklusstörungen, die durch Progesteron-Insuffizienz verursacht werden, insbesondere Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus,

– Zusatztherapie im Rahmen einer Hormonersatzbehandlung (HRT) mit einem Estrogen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis entsprechend der Indikation ist wie folgt:

Bei Lutealinsuffizienz (unregelmäßige Menstruationszyklen):

Die Einnahme sollte über 10 Tage pro Zyklus erfolgen, üblicherweise vom 17. bis einschließlich 26. Tag.

Die empfohlene Tagesdosis ist 200 mg bis 300 mg Progesteron, die als eine oder als zwei Einzeldosen eingenommen wird, d.h. 200 mg am Abend vor dem Schlafengehen und, wenn erforderlich, 100 mg zusätzlich am Morgen.

Bei Behandlung in der Menopause:

Bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus wird eine Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen. Eine Progesteron-Gabe von 200 mg sollte als Einzeldosis vor dem Schlafengehen mindestens 12 bis 14 Tage pro Monat erfolgen, d.h. in den letzten zwei Wochen des jeweiligen Behandlungszyklus. In der folgenden Woche ohne Hormonersatztherapie können Entzugsblutungen auftreten.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einnahme bestimmt.

Das Arzneimittel sollte nicht zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, am besten abends vor dem Schlafengehen. Die zweite Einnahme sollte am Morgen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf unter den folgenden Umständen **nicht angewendet werden**:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- schwere Leberfunktionsstörung;
- Lebertumoren;
- vermutete oder bekannte bösartige Tumoren der Brust oder der Genitalorgane;
- frühere oder bestehende thromboembolische Erkrankungen;
- Hirnblutungen;
- Porphyrie;
- im Falle einer Kontraindikation im Zusammenhang mit Estrogenen, wenn Utrogest zur HRT zusammen mit einem Estrogen angewendet wird (siehe Fachinformation des jeweiligen estrogenhaltigen Arzneimittels).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Utrogest kann **nicht als Kontrazeptivum** angewendet werden.

Wenn mit der Einnahme zu früh im Menstruationszyklus angefangen wird (insbesondere vor dem 15. Zyklustag), kann sich der Menstruationszyklus verkürzen oder es können Blutungen auftreten.

- Patientinnen, die in der Vergangenheit venöse thromboembolische Erkrankungen hatten, müssen engmaschig kontrolliert werden.
- Bei bestehender uteriner Blutung sollte Utrogest nicht verschrieben werden, bevor die Ursache für die Blutung durch eine Untersuchung des Endometriums geklärt wurde.
- Aufgrund von metabolischen Risiken und Risiken von Thromboembolien, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können, sollte die Einnahme abgesetzt werden, wenn folgende Umstände auftreten:
 - Augenerkrankungen wie verschlehtes Sehen, Doppeltsehen und Läsionen der Netzhautgefäße;
 - venöse thromboembolische oder thrombotische Ereignisse, unabhängig von der Lokalisation;
 - schwere Kopfschmerzen.
- Wenn die Patientin während der Behandlung eine Amenorrhoe entwickelt, ist sicherzustellen, dass sie nicht schwanger ist.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte 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 individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen.

Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Endometriumhyperplasie

Bei Frauen mit noch intaktem Endometrium kann es in der ersten Zeit der Behandlung zu regelmäßigen periodenähnlichen Abbruchblutungen kommen, die mit zunehmender Endometriumatrophie im Verlauf einer Langzeitbehandlung nachlassen oder ganz ausbleiben können. Kommt es nicht zu diesen Abbruchblutungen, ist durch geeignete Maßnahmen eine Endometriumhyperplasie auszuschließen.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und unter Umständen eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Die Risiken der kombinierten Anwendung von Estrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden estrogenhaltigen Arzneimittel ausführlich beschrieben.

Utrogest enthält Phospholipide aus Sojabohnen

Utrogest enthält Phospholipide aus Sojabohnen und kann Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria und anaphylaktischen Schock) hervorrufen. Patientinnen mit einer Allergie gegen Soja oder Erdnuss dürfen Utrogest nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Elimination von Progesteron kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die das hepatische CYP450-3A4 induzieren. Zu diesen Wirkstoffen gehören Barbiturate, Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin, Phenylbutazon, Spironolacton, Griseofulvin, bestimmte Antinfektiva (z.B. Ampicillin, Tetrazykline) und pflanzliche Arznei-

mittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Ketoconazol und andere Inhibitoren des CYP450-3A4-Enzyms können die Bioverfügbarkeit von Progesteron erhöhen.

Progesteron kann die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen beeinflussen, wie z. B. von Leberfunktionstests und/oder Tests der endokrinen Funktionen.

Gestagene können die Glukosetoleranz verringern und somit die Insulinresistenz oder Resistenz gegenüber anderen Antidiabetika bei Patientinnen mit Diabetes mellitus erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfangreiche Daten von Schwangeren zeigen keine zu Missbildungen führende oder fetale/neonatale Toxizität von Progesteron.

Stillzeit

Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Progesteron oder seiner Metaboliten in die Muttermilch. Es wurde nicht ausreichend untersucht, ob Progesteron in die Muttermilch sezerniert wird. Utrogest sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung der Lutealinsuffizienz bei subfertilen oder unfruchtbaren Frauen angezeigt. Es ist keine schädliche Wirkung auf die Fruchtbarkeit bekannt.

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

Frauen, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass dieses Arzneimittel nach oraler Einnahme Schläfrigkeit und/oder Schwindel verursachen kann. Diese Probleme können durch die Einnahme der Kapseln vor dem Schlafengehen vermieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der oralen Anwendung beobachtet:

Siehe Tabelle.

Schläfrigkeit und/oder vorübergehendes Schwindelgefühl werden vor allem bei gleichzeitigem Estrogenmangel beobachtet. Diese Nebenwirkungen verschwinden sofort, wenn die Dosis reduziert oder die Estrogenisierung verstärkt wird, ohne dass der Nutzen der Therapie beeinträchtigt wird.

Wenn mit der Behandlung zu früh im Menstruationszyklus angefangen wird (vor allem vor dem 15. Zyklustag), kann sich der Zyklus verkürzen oder es können Zwischenblutungen auftreten.

Änderungen der Periode, Amenorrhoe oder Zwischenblutungen wurden beobachtet und sind allgemein mit der Anwendung von Progesteron verbunden.

Utrogest kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	unregelmäßige Menstruation, Amenorrhoe, Metrorrhagie	Mastodynie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schläfrigkeit, vorübergehendes Schwindelgefühl		Depression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Durchfall, Verstopfung	Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		cholestatische Gelbsucht		
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktoide Reaktionen	Urtikaria
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Akne		Chloasma

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen/Gestagen-Behandlung als Hormonersatzbehandlung bei postmenopausalen Frauen berichtet wurden:

- Estrogenabhängige gutartige Neubildungen sowie bösartige Tumoren, wie z. B. Endometriumkarzinom.
- Venöse Thromboembolien, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie treten häufiger bei Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung auf als bei Nichtanwenderinnen.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall.
- Erkrankungen der Gallenblase.
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.
- Wahrscheinliche Demenz.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen einer kombinierten Anwendung von Estrogenen und Gestagenen zur postmenopausalen Hormontherapie sind in den Fachinformationen der entsprechenden estrogenhaltigen Arzneimittel beschrieben.

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 Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 beschrieben sind, sind in der Regel Anzeichen einer Überdosierung. Wenn die Dosis reduziert wird, verschwinden sie ohne weitere Behandlung.

Die übliche Dosis kann für manche Patientinnen zu hoch sein, besonders bei anhaltender oder wiederkehrender instabiler endogener Progesteron-Sekretion, besonderer Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder bei Patientinnen mit zu niedrigen Estradiolkonzentrationen im Blut. In diesen Fällen:

- sollte die Dosis reduziert werden oder die Progesteron-Gabe über 10 Zyklostage am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen, wenn Schläfrigkeit oder vorübergehender Schwindel auftreten;
- sollte die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt im Zyklus gestartet werden (z. B. am Tag 19 statt am Tag 17), wenn der Zyklus verkürzt ist oder Schmierblutungen auftreten;
- sollte überprüft werden, ob die Estradiolkonzentrationen in der Perimenopause und bei einer Hormonersatzbehandlung während der Menopause ausreichend sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Utrogest enthält mikronisiertes Progesteron und erhöht nach oraler Anwendung signifikant die Progesteron-Konzentration im Plasma. Es gleicht daher den Progesteron-Mangel aus.

Der Wirkstoff Progesteron ist chemisch identisch mit dem Progesteron, das vom Corpus luteum während des Ovarialzyklus der Frau gebildet wird. Es hat viele biologische Wirkungen, vor allem auf Zielgewebe, die vorher durch Estrogene sensibilisiert wurden. Progesteron wandelt ein proliferiertes Endometrium in ein sekretorisches Endometrium um.

Bei postmenopausalen Frauen fördern Estrogene das Wachstum des Endometriums und

die alleinige Gabe von Estrogenen erhöht das Risiko für eine Endometriumhyperplasie oder ein Endometriumkarzinom. Die zusätzliche Gabe von Progesteron reduziert das estrogeninduzierte Risiko für eine Endometriumhyperplasie bei nicht hysterektomierten Frauen deutlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mikronisiertes Progesteron wird im Verdauungstrakt resorbiert.

Die Progesteron-Konzentrationen steigen im Blut ab der ersten Stunde nach der Einnahme an und erreichen maximale Plasmakonzentrationen 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme. Aufgrund der Anreicherung des Hormons im Gewebe sollte die tägliche Dosis in zwei Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. So kann eine Hormonverfügbarkeit über einen Zeitraum von 24 Stunden erreicht werden.

Verteilung

Progesteron wird zu etwa 96 %–99 % an Serumproteine, hauptsächlich an Albumin (50 %–54 %) und Transcortin (43 %–48 %), gebunden.

Biotransformation

Die Plasma- und Harnmetaboliten sind identisch mit den Metaboliten, die nach der physiologischen Sekretion aus dem ovariellen Corpus luteum gefunden wurden: Im Plasma liegen meistens 20 α -Hydroxy- Δ -4 α -prenolon und 5 α -Dihydroprogesteron vor. 95 % der renalen Ausscheidung erfolgt in Form von glucuronidierten Metaboliten, meistens als 3 α ,5 β -Pregnandiol.

Elimination

Die renale Ausscheidung erfolgt zu etwa 95 % in Form von glucuronidierten Metaboliten, hauptsächlich 3 α ,5 β -Pregnandiol.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von mikronisiertem Progesteron, sowohl die Resorption als auch die Elimination, war unabhängig von der verabreichten Dosis und die Dosisproportionalität wurde bestätigt. Trotz einiger klinisch nicht relevanter Streuungen bleiben die pharmakokinetischen Eigenschaften bei derselben Person über mehrere Monate gleich. Dies erlaubt adäquate individuelle Dosisanpassungen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Umfassende veröffentlichte Informationen zu einem eindeutigen pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Zusammenhang belegen die Wirksamkeit von natürlichem mikronisiertem Progesteron, insbesondere:

- bei Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus und als Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus (als Hormontherapie).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität 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

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 oder 90 Weichkapseln
Utrogest 100 mg, in PVC/Aluminiumblisterpackungen, zur oralen Anwendung.

Packungen mit 15, 30, 45 oder 90 Weichkapseln
Utrogest 200 mg, in PVC/Aluminiumblisterpackungen, zur oralen 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(N)

Utrogest 100 mg Weichkapseln:
94641.00.00

Utrogest 200 mg Weichkapseln:
94642.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. September 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
2. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt