

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Utrogestan 200 mg mjuk vaginalkapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk vaginalkapsel innehåller 200 mg progesteron (mikroniserat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje mjuk vaginalkapsel innehåller 2 mg sojalecitin

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk vaginalkapsel

Gulaktig, oval (cirka 15,1 mm x 9,1 mm), mjuk vaginalkapsel som innehåller en vitaktig oljesuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Utrogestan är avsett för kvinnor som

- lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART).
- för att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd som har kort cervix (cervix $\leq$ 25 mm vid ultraljud i andra trimestern) och/eller tidigare genomgått spontan för tidig förlossning (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART) - den rekommenderade doseringen är 600 mg/dygn, uppdelat på tre doser, en kapsel på morgonen, en mitt på dagen och vid läggdags. Behandlingen ska startas senast tredje dagen efter uttag av oocyter. Vid bekräftad graviditet ska behandlingen fortsätta till minst den 7:e graviditetsveckan men inte längre än till den 12:e graviditetsveckan.

För att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd och som har kort cervix och/eller tidigare genomgått spontan för tidig förlossning - den rekommenderade dosen är 200 mg dagligen på kvällen vid sänggåendet från cirka graviditetsvecka 20 till 34.
För information om gemensamt beslutstagande, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Utrogestan för en pediatrisk population.

Äldre patienter

Det finns ingen relevant användning av Utrogestan hos äldre.

Administreringssätt

Vaginal användning.

Varje Utrogestan-kapsel ska införas djupt i slidan.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja, jordnötter (se avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gulsot,
- Svårt nedsatt leverfunktion,
- Odiagnostiserad vaginalblödning,
- Karcinom i bröst eller genitalier,
- Tromboflebit,
- Tromboemboliska störningar,
- Hjärnblödning,
- Porfyri,
- Uteblivet missfall,
- För tidig vattenavgång (PPROM) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

- En fullständig medicinsk undersökning ska göras innan behandlingen påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.
- Utrogestan är inte lämpligt som preventivmedel och får endast användas i enlighet med indikationerna i avsnitt 4.1.
- I sällsynta fall kan användning av mikroniserat progesteron under andra och tredje trimester av graviditeten medföra utveckling av gravidkolestas eller hepatocellulär leversjukdom.
- I händelse av uteblivet missfall ska behandlingen avbrytas.

Varning specifik för lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART)

- Utrogestan ska bara användas under de tre första månaderna av graviditeten och ska endast användas vaginalt.
- Utrogestan är inte avsett för behandling av nära förestående för tidig födsel.

Försiktighetsåtgärder:

- Alla vaginala blödningar ska alltid utredas.

Försiktighetsåtgärder specifika i förbindelse med att förhindra för tidig förlossning hos kvinnor med enkelbörd och som har kort cervix och/eller tidigare genomgått spontan för tidig förlossning

Före start av behandling:

- Riskerna och fördelarna för tillgängliga alternativ ska diskuteras med patienten. Läkaren och patienten ska ta ett gemensamt beslut om vilken behandling som är mest lämpad (se avsnitt 5.1)
- För tidig vattenavgång (PPROM) ska uteslutas (se avsnitt 4.3). I händelse av för tidig vattenavgång ska behandling med Utrogestan avbrytas.

Hjälpämne

Utrogestan innehåller sojalecitin och kan orsaka överkänslighetsreaktioner (urtikaria och anafylaktisk chock) hos överkänsliga patienter. Eftersom det finns ett möjligt samband mellan allergi mot soja och allergi mot jordnötter, ska patienter med jordnötsallergi undvika att använda detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

Utrogestan innehåller högraffinerad solrosolja, för vilken överkänslighetsrisk är mycket sällsynt hos vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som är kända för att inducera hepatiskt CYP450-3A4, såsom barbiturater, antiepileptika (fenytoin, karbamazepin), rifampicin samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*), kan öka eliminationen av progesteron. Ketokonazol och andra hämmare av CYP450-3A4 kan öka plasmaexponeringen av progesteron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Naturligt progesteron kan ges oralt, vaginalt eller intramuskulärt som lutealfasstöd till minst 7:e graviditetsveckan och inte senare än till 12:e graviditetsveckan. Naturligt progesteron kan också ges vaginalt för att förhindra för tidig födsel, från 20:e graviditetsveckan till 34:e graviditetsveckan.

Graviditet

Inget samband har funnits mellan moderns användning av naturligt progesteron vid tidig graviditet och fostermissbildningar.

Amning

Utrogestan är inte indicerat vid amning.

Detekterbara mängder progesteron utsöndras i bröstmjölk.

Fertilitet

Eftersom detta läkemedel är avsett som lutealfasstöd hos subfertila eller infertila kvinnor finns det inga kända skadliga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel eller trötthet kan dock förekomma hos vissa individer. Om sådana symtom uppträder ska patienten avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lokal intolerans (brännande känsla, klåda eller oljig flytning) har observerats i kliniska studier och rapporterats i litteraturen, men förekomsten är väldigt sällsynt.

Vid rekommenderad användning; kan övergående trötthet eller yrsel uppstå inom 1–3 timmar efter att läkemedlet tagits.

Rapportering av misstänka biverkningar efter godkännande för försäljning

Informationen nedan baserar sig på omfattande erfarenhet efter marknadsföring för vaginal administrering av progesteron.

Biverkningarna presenteras enligt frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	Klåda
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning

Klassificering av organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	Vaginal flytning
Allmänna symtom och/eller reaktioner vid administreringsstället	Trötthet Brännande känsla
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering kan omfatta sömnhet, yrsel, eufori eller dysmenorré. Behandlingen omfattar observation och vid behov symtomatiska och stödjande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener, ATC-kod: G03DA04.

Verkningsmekanism

Lutealfasstöd vid assisterad reproduktionsteknologi (ART):

Progesteron är ett naturligt gestagen, det huvudsakliga och viktigaste hormonet i corpus luteum och placenta. Det förvandlar ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Utrogestan har samma egenskaper som endogent progesteron, inklusive stimulering av endometriet till full sekretion och i synnerhet gestagena, antiöstrogena, svagt antiandrogena och antialdosteroneffekter.

För att förhindra för tidig förlösning

Progesteron är viktigt under graviditeten för att hålla livmodern avslappnad och för att begränsa produktionen av prostaglandiner som stimulerar livmodern att dra ihop sig. Progesteron begränsar också utsöndring av matris-metallproteinaser, som kan orsaka mjukgörande och utplåning av cervix, genom att hämma uttryck av kontraktionsassocierade proteingener (jonkanaler, oxytocin- och prostaglandinreceptorer och gap junctions) i myometriet.

Även om nivåer av progesteron i moderns blodomlopp inte förändras signifikant under veckorna före förlösningen, så upphör den funktionella progesteronaktiviteten i livmodern i samband med start av förlösningen, både i fullgången tid och för tidigt.

Kliniska effekt/säkerhetsstudier

En meta-analys av individuella deltagare från randomiserade kontrollerade studier (EPPIC 2021) konkluderade att vaginalt progesteron reducerade antalet födselar före vecka 34 i högrisk ettbarnsgraviteter. Studier av ettbarnsgraviteter inkluderade huvudsakligen kvinnor med tidigare spontan för tidig födsel eller kort cervix. För tidig födsel innan vecka 34 reducerades hos kvinnor som fick vaginalt progesteron (nio studier, 3769 kvinnor; relativ risk [RR] 0,78, 95% CI 0,68 – 0,90). Givet den underliggande risken, var absolut riskreducering större hos kvinnor med kort cervix, och

behandlingen troligen därför mest effektiv hos dessa kvinnor. Gemensamt beslut med kvinnan vid högriskgraviditeter ska diskutera den individuella risken, möjliga fördelar, skador och praktiska aspekter av ingreppet. Behandling av oselekerade flerbarnsgraviditeter med progesteron stöds inte av evidensen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mikroniserat progesteron absorberas snabbt efter vaginal administrering. Till skillnad från oralt progesteron genomgår vaginalt progesteron ingen förstapassagemetabolism i mag-tarmkanalen och levern. Som ett resultat av den så kallade "uterina förstapassageeffekten", uppnås relativt höga koncentrationer i livmodern och intilliggande vävnad, med låg systemisk exponering för progesteron och dess metaboliter.

Plasmaexponeringen efter administrering av olika vaginala doser (t.ex. 200 mg till 600 mg) är icke-linjär och ökar mindre än proportionellt med dosen. I en rapporterad klinisk studie resulterade administrering av en daglig vaginal dos på 600 mg progesteron, i stabila plasmakoncentrationer under hela doseringsintervallet, där den högsta genomsnittliga plasmakoncentrationen uppgick till cirka 11,6 ng/ml.

Distribution

Mikroniserat progesteron som administreras vaginalt, genomgår den första metabola omvandlingen i livmodern, vilket leder till högre hormonnivåer i livmoder och intilliggande vävnad.

Den lilla mängd progesteron som absorberas transporteras via lymf- och blodkärl, och cirka 96–99 % är bundet till serumproteiner, främst till serumalbumin (50–54 %) och transkortin (43–48 %).

Metabolism

Efter vaginal administrering är de observerbara plasmanivåerna av pregnanolon och 5 α -dihydroprogesteron mycket låga, på grund av avsaknaden av förstapassagemetabolism.

Eliminering

95 % av systemiskt absorberat progesteron elimineras via urinen som glykurokonjugerade metaboliter.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Utrogestan utövar en lokal effekt på vagina och livmoder. Effekten av vaginalt progesteron är relaterad till den totala mängd progesteron som ackumuleras i endometriet och inte till den mängd som absorberas systemiskt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

- Solrosolja, raffinerad
- Sojalecitin (E322)

Kapselhölje:

- Gelatin (E441)
- Glycerol (E422)
- Titandioxid (E171)
- Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet tillhandahålls i PVC/aluminiumblister som är förpackade i kartonger.
Förpackningsstorlekar: Blisterförpackning innehållande 15, 21, 45 eller 90 mjuka vaginalkapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare Ireland Ltd.
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza,
Harbourmaster Place, I.F.S.C
Dublin 1, D01 A9N3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 mars 2019
Datum för den senaste förnyelsen: 25 mars 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-28

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se