

Utrogestan®

Progesteron

Zusammensetzung

1 Kapsel enthaelt: mikronisiertes Progesteron 100 mg; Excip. pro capsulae.

Eigenschaften/Wirkungen

Das in Utrogestan enthaltene mikronisierte Progesteron entspricht in seiner Struktur der physiologischen (natuerlichen) Form des im Verlauf des weiblichen Ovarialzyklus sezernierten Hormons. Bei der Frau mit normaler Östrogensekretion bewirkt die orale Tagesdosis von 200-300 mg Progesteron einen mit jenem des natuerlichen Hormons vergleichbaren antiöstrogenen Effekt auf das Endometrium. In der Hormonsubstitution in der Prae- und Postmenopause wird so eine Hyperplasie des Endometriums verhindert und das unter alleiniger Östrogentherapie erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms reduziert.

Progesteron weist keine androgenen Wirkungen auf. Es hat keine Auswirkungen auf den Fettmetabolismus und veraendert die Blutgerinnungsfaktoren nicht. Es erhöht das Thromboembolierisiko nicht, hat einen natriuretischen Effekt (ohne Störung des Wasser- und Salzretentionsmetabolismus), bewirkt keine Gewichtszunahme und hat keine unguenstigen Auswirkungen auf die Leberenzyme.

Im Vergleich zur oralen Gabe ergibt die vaginale Verabreichung eine laenger anhaltende Progesteronaemie, die gut vertragen wird.

In den hier empfohlenen Anwendungen und Dosierungen bietet Utrogestan jedoch keinen antikonzeptionellen Schutz.

Pharmakokinetik

Orale Verabreichung

Absorption

Nach oraler Verabreichung von Utrogestan wird Progesteron rasch aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 1-4 Stunden erreicht. Danach sinken die Spiegel rasch wieder ab, sie liegen jedoch nach 8 Stunden noch leicht ueber den Ausgangswerten. Progesteron passiert die Plazentarschranke und kann in der Muttermilch nachgewiesen werden.

Bioverfuegbarkeit

Die Bioverfuegbarkeit von mikronisiertem Progesteron ist weder fuer die orale noch fuer die vaginale Verabreichungsart bestimmt worden. Bei anderen Gestagenen variiert die Bioverfuegbarkeit nach oraler Verabreichung zwischen 60% (Norethisteron) und 100% (Levonorgestrel). Es ist jedoch bekannt, dass die Flaechen unter der Kurve (AUC) nach der oralen Verabreichung von Utrogestan sowohl bei einmaliger als auch bei wiederholter Einnahme sowie bei Steady-State-Bedingungen linear dosisabhaengig ist (100-300 mg).

Wie bei anderen Steroidhormonen bestehen betraechtliche interindividuelle Schwankungen, die durch unterschiedliche Absorptions-, Metabolisierungs- oder Eliminationsgeschwindigkeiten erklart werden können.

Die mit Utrogestan beobachteten intraindividuellen Schwankungen sind jedoch relativ gering, was die individuelle Dosiseinstellung erleichtert.

Proteinbindung

Im Blut bindet sich Progesteron mit hoher Affinität und schwacher Kapazität (17%) hauptsächlich an das CBG und mit schwacher Affinität und hoher Kapazität (80%) an das Albumin.

Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit von Progesteron beträgt rund 6 Stunden. Dieser Faktor scheint mit der unterschiedlichen Verteilung des Wirkstoffes in den verschiedenen Geweben in Verbindung zu stehen.

Metabolismus

Progesteron wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Die im Plasma aufgezeigten Hauptmetaboliten sind das 20-alpha-Dihydroxyprogesteron, die biologisch aktive Form, sowie Pregnandiol, die vorherrschende, jedoch inaktive Form. Die meisten anderen Metaboliten, wie 17-alpha-Hydroxyprogesteron, Pregnenolon, Pregnanolon und Desoxycorticosteron, liegen in Form von Sulfaten oder Glukuroniden vor.

Elimination

Progesteron sowie seine Metaboliten, die den Blutkreislauf erreicht haben, werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, 95% davon in Form von glukurokonjugiertem Pregnandiol. Der zweitgrößte Teil wird über die Galle und die Fäzes ausgeschieden. Ein wesentlicher Teil der Metaboliten des Progesterons wird in den enterohepatischen Kreislauf zurückgeführt.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Zum Einfluss von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Progesteron liegen bisher keine Untersuchungen vor.

Es ist jedoch bekannt, dass der Metabolismus anderer Gestagene bei Leberinsuffizienz verlangsamt ist (siehe auch «Anwendungseinschränkungen»).

Vaginale Verabreichung

Absorption

Nach vaginaler Verabreichung wird Progesteron rasch durch die Scheidenschleimhaut resorbiert.

Der maximale Plasmawert wird nach 2-6 Stunden erreicht und bleibt nach der Gabe von 200 mg (je 1 Kapsel morgens und abends) während 24 Stunden bei einer mittleren Konzentration von 9,7 ng/ml.

Somit ergibt diese Verabreichungsart der empfohlenen Richtdosis im Vergleich zur oralen Verabreichung stabilere Plasma-Progesteron-Spiegel, die sich den während der Lutealphase eines normalen Menstruationszyklus mit Ovulation beobachteten Werten annähern.

Eine pharmakokinetische Vergleichsstudie an 18 Frauen hat gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit des Progesterons, nach vaginaler Anwendung von 200 mg Utrogestan, ungefähr dreimal höher als nach oraler Einnahme von 200 mg Utrogestan ist und dass sie nicht proportional zur angewandten Dosis steigt; siehe Dosierung - Vaginale Verabreichung.

Metabolismus

Nach seiner Diffusion ins Plasma folgt das Progesteron denselben Metabolisierungswegen wie bei der oralen Verabreichung. Die Plasmakonzentration von Pregnanolon scheint nicht erhöht zu sein.

Elimination

Die Ausscheidung ueber den Urin erfolgt hauptsaechlich in Form von 3 α , 5 β -Pregnanol (Pregnanol).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Orale Verabreichung

Bei Störungen des Hormongleichgewichts ohne organische pathologische Ursache.

Natuerlich oder nach Ovariektomie eintretende Menopause:

Bei Patientinnen mit intaktem Uterus als Ergaenzung einer Östrogensubstitutionstherapie, bei menopausebedingten vasomotorischen Störungen.

Störungen des Hormongleichgewichts infolge einer Progesteroninsuffizienz:

praemenstruelles Syndrom;

Menstruationsstörungen infolge Dys- oder Anovulation;

Praemenopause.

Vaginale Verabreichung

Supplementation der Lutealphase bei In-vitro-Fertilisationszyklen (IVF).

Supplementation der Lutealphase bei spontanen oder induzierten Zyklen im Falle von insbesondere bei durch Ovulationsstörungen bedingter Hypofertilitaet oder bei primärer oder sekundärer Sterilitaet.

Dosierung/Anwendung

Die Patientin muss vor Behandlungsbeginn einer eingehenden aertzlichen Untersuchung unterzogen werden. Besonders zu beachten sind dabei die Ovarien, der Uterus und die Brueste. Weiterhin muss das Vorliegen eines Tumors der Geschlechtsorgane oder der Brust sowie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei Langzeitbehandlungen sind diese Untersuchungen in 6-12monatigen Intervallen zu wiederholen.

Orale Verabreichung

Menopause: Die durchschnittliche Tagesdosis liegt bei 1 Kapsel Utrogestan 200 mg waehrend 12 bis 14 Tagen des Zyklus. Dabei ist zusaetzlich ein Östrogen zu verabreichen.

Die gesamte Dosis wird abends vor dem Schlafengehen eingenommen.

Das Östrogen soll in der geringsten wirksamen Dosierung (Dosis, die einen mittleren E2-Plasmaspiegel von ueber 60 pg/ml bewirkt) entweder zyklisch oder kontinuierlich verabreicht werden. Bezueglich der Dosierung des Östrogens sowie der zu beachtenden Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen wird auf die Arzneimittelinformationen der entsprechenden Produkte verwiesen.

Bei Patientinnen, die eine regelmaessige Monatsblutung beibehalten moechten, kann die Tagesdosis bis auf 3 Kapseln Utrogestan 100 mg an 10-14 Zyklustagen erhoehet werden; alle 3 Kapseln Utrogestan 100 mg sind abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

In diesem Fall kann sich eine Erhoehung der Oestrogendosis empfehlen (zum Beispiel 3 mg 17-beta-Estradiol perkutan taeglich anstatt 1,5 mg).

Praemenopause: Die Tagesdosis betraegt 3 Kapseln Utrogestan 100 mg. Die 3 Kapseln Utrogestan 100 mg sind waehrend 10 (vom 17. bis 26. Zyklustag) bis 20 Tagen (vom 7. bis 26. Zyklustag) abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Lutealinsuffizienzen (praemenstruelles Syndrom, unregelmaessige Menstruation): Die Tagesdosis betraegt 1 Kapsel Utrogestan 200 mg bis 3 Kapseln Utrogestan 100 mg waehrend 10 Tagen, ueblicherweise vom 17. bis 26. Zyklustag.

Die Kapseln abends vor dem Schlafengehen einnehmen.

Ist eine Tagesdosis Utrogestan vergessen worden, so muss diese kompensiert werden, indem die Behandlung um die betreffende Anzahl Tage verlaengert wird.

Vaginale Verabreichung

Es werden zahlreiche Therapieschemen vorgeschlagen: Eines dieser Schemen ist im folgenden beschrieben:

Supplementation der Lutealphase bei IVF-Zyklen: Die empfohlene Dosierung betraegt 2 Kapseln Utrogestan 200 mg taeglich ab dem Tag der HCG-Injektion bis maximal zur 12. Schwangerschaftswoche.

Supplementation der Lutealphase bei spontanen oder induzierten Zyklen bei durch Ovulationsstoerungen bedingter Hypofertilitaet oder bei primaerer oder sekundaerer Sterilitaet: Die empfohlene Dosis betraegt 1 Kapsel Utrogestan 200 mg bis 3 Kapseln Utrogestan 200 mg taeglich ab dem 17. Zyklustag waehrend 10 Tagen. Bei Ausbleiben der Regelblutung und negativem Schwangerschaftstest ist die Behandlung schnellstmoeglich wieder aufzunehmen.

Anwendungseinschraenkungen

Progesteron hat im wesentlichen dieselben toxischen Wirkungen wie andere Gestagene. Deshalb sind dieselben Anwendungseinschraenkungen zu beachten.

Kontraindikationen

Bestaetigter oder anamnestischer Lebertumor, cholestatischer Ikterus. Akute oder chronische Leberleiden: Rotor- oder Dubin-Johnson-Syndrom.

Vermutete oder bestaetigte Neoplasien der Brust oder der Geschlechtsorgane; Genitalblutungen ungeklaerter Ursache, hypogonadotrope Amenorrhoe. Bekannte Ueberempfindlichkeit auf Progesteron oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Kapseln. Fuer die Indikationen der oralen Verabreichungsart: Vermutete oder bestaetigte Schwangerschaft; Schwangerschaftstest; Stillzeit.

Vorsichtsmassnahmen

Bei einer Behandlung mit Utrogestan sind die generell fuer Gestagene geltenden Vorsichtsmassnahmen zu beruecksichtigen. Wird Utrogestan als Ergaenzung zu einer Oestrogensubstitution in der Menopause eingesetzt, gelten die strengeren Vorsichtsmassnahmen einer Gestagen-Oestrogen-Kombinationstherapie, und es wird auf die Arzneimittelinformationen der entsprechenden Produkte verwiesen.

Vorsicht ist des weiteren bei Patientinnen geboten, die an (seltenen) bekanntlich durch Sexualsteroiden beeinflussten Krankheiten leiden oder gelitten haben (erstmalig aufgetreten oder solche, die sich während einer Schwangerschaft oder der Einnahme von Sexualsteroiden verschlechtert haben), wie z.B. Porphyrie, Ikterus, rezidivierender Pruritus oder Herpes gestationis.

Gelegentlich kann der Kohlenhydratstoffwechsel beeinträchtigt werden, was bei Diabetikerinnen eine Anpassung der Antidiabetikatherapie erfordern kann.

Vorsicht ist auch bei Patientinnen geboten, die an endogenen Depressionen leiden.

Zwingende Gründe fuer eine sofortige Einstellung der Behandlung

Auftreten eines generalisierten Pruritus, von abnormalen Leberparametern, eines cholestatischen Ikterus Eine Behandlung mit Utrogestan kann den Beginn des Klimakteriums verschleiern. Im Fall der Entnahme von Biopsien sollte der Pathologe von der Gestagenbehandlung unterrichtet werden.

Utrogestan ist nicht geeignet, die zur Verhinderung des Auftretens oder Fortschreitens einer postmenopausalen Osteoporose sonst ueblichen Östrogene zu ersetzen. Es eignet sich nicht zur Praevention oder Therapie eines drohenden oder habituellen Aborts und bietet keinen kontrazeptiven Schutz.

Bei gleichzeitiger Östrogengabe muessen die Anwendungseinschraenkungen der entsprechenden Produkte beruecksichtigt werden und es wird auf die Arzneimittelinformationen der entsprechenden Produkte hingewiesen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Orale Verabreichung

Schwangerschafts-Kategorie B. In den zahlreichen bisherigen epidemiologischen Studien mit ueber 1000 Patientinnen wurden keine Verbindungen zwischen Progesteron und Missbildungen beim ungeborenen Kind beobachtet. Es gibt klare Hinweise fuer Risiken des Fötus bei der oralen Verabreichung eines synthetischen Gestagens waehrend des ersten Schwangerschaftstrimenons. Die Patientin muss darueber aufgeklaert werden, welchen möglichen Risiken der Fötus beim Auftreten einer Schwangerschaft oder im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Utrogestan nach der 11. Schwangerschaftswoche ausgesetzt ist.

Es gibt jedoch keine Indikationen fuer die orale Verabreichung von Utrogestan waehrend der Schwangerschaft.

Vaginale Verabreichung

Schwangerschafts-Kategorie C. Es existieren keine kontrollierten Tierstudien. Bei der Frau wird die vaginale Verabreichung von Utrogestan als therapeutisches Adjuvans in der Behandlung der Hypofertilitaet höchstens bis zur 10. oder 12. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bisher hat dieser Einsatz von Progesteron in einer begrenzten Anzahl von Faellen (und unter Beruecksichtigung einer langfristigen Beobachtung der in der Folge geborenen Kinder) keine unerwuenschten Wirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene gezeigt.

Progesteron tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch ueber. Die Wirkungen auf den Saeugling sind jedoch nicht bekannt. Aus Vorsichtsgruenden und wegen des Fehlens einer Indikation soll Utrogestan in der Stillzeit weder oral noch vaginal verabreicht werden.

Unerwuenschte Wirkungen

Orale Verabreichung

Neben den unter «Vorsichtsmassnahmen» aufgeführten unerwünschten Wirkungen, bei deren Auftreten die Medikation sofort abzusetzen ist, können folgende unerwünschte Wirkungen auftreten:

Haut und Schleimhaute: gelegentlich Urtikaria, Pruritus, Rash, Akne.

Geschlechtsorgane: oft Brustspannen und Mastodynien, Metrorrhagien, unregelmässiger Zyklus, histologische Veränderungen an Ovar und Uterus.

Zentralnervensystem: gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit. In diesem Fall ist Utrogestan unter Berücksichtigung eines zeitlichen Abstands vom Nachessen abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Verdauungsapparat: gelegentlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung.

Metabolismus: Gewichtsschwankungen und bei hohen Dosen vorübergehende Erhöhung der Ausscheidung von Natrium und Chlorid.

Vaginale Verabreichung

Eine lokale Unverträglichkeit (Brennen, Pruritus oder schmieriger Ausfluss) wurde im Verlauf der verschiedenen klinischen Studien nur selten beobachtet.

Eine allgemeine Nebenwirkung, insbesondere Schläfrigkeit oder Schwindelgefühl, ist im Verlauf der klinischen Studien im empfohlenen Dosisbereich nur selten beobachtet worden. In diesem Fall ist Utrogestan abends vor dem Schlafengehen zu verabreichen.

Interaktionen

Medikamente, die mikrosomale Leberenzyme induzieren, wie Barbiturate, Carbamazepin, Hydantoin, Meprobamat oder Phenylbutazon, können den metabolischen Abbau von Progesteron beschleunigen und die Wirksamkeit von Utrogestan herabsetzen.

Bestimmte Antibiotika (z.B. Ampicillin und Tetrazykline) können durch Schädigung der Darmflora die Wirksamkeit von Gestagenen senken.

Utrogestan seinerseits kann die pharmakologischen und toxischen Wirkungen von Cyclosporin, Theophyllinen und Troleandomycin erhöhen.

Die Bioverfügbarkeit von Progesteron kann durch übermässigen Tabakkonsum herabgesetzt, durch Alkoholmissbrauch heraufgesetzt werden.

Interaktionen mit Antidiabetika: siehe «Vorsichtsmassnahmen».

Gestagene können bei bestimmten diagnostischen Verfahren interferieren, so zum Beispiel bei der Bestimmung von Antithrombin III, Prothrombin, der Blutgerinnungsfaktoren VII, VIII und X, der Schilddrüsenhormone sowie von Pregnanediol, und den Metyrapon-Test verfälschen.

Überdosierung

Gestagene sind nur leicht toxisch, und im empfohlenen Dosisbereich ist eine Überdosierung fuer Utrogestan wenig wahrscheinlich. Eine akute oder chronische Überdosierung kann eine Verstärkung der unter «Vorsichtsmassnahmen» aufgeführten unerwünschten Wirkungen und Risiken bewirken.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit oder Schwindel auftreten. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Behandlung vorzuschlagen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Fuer Kinder unerreiehbare an einem troekenen Ort aufbewahren. Unter 25 °C lagern.

Utrogestan darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneter Datum verwendet werden.

Die Kapseln können sowohl oral als auch vaginal verwendet werden.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.