SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Utrogestan 200 mg, zachte capsules voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat als werkzame stof 200 mg natuurlijk progesteron (gemicroniseerd)
Hulpstof met bekend effect: sojalecithine
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vaginale zachte capsules

Ovale lichtgele capsules, welke een wittige olieachtige suspensie bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Utrogestan 200 mg is geïndiceerd:
- als supplement tijdens de luteale fase bij een vruchtbaarheidsbehandeling (Assisted Reproductive Technology (ART)).
- ter voorkoming van een vroeggeboorte bij vrouwen met een enkelvoudige zwangerschap met een korte baarmoederhals (baarmoederhals van ≤25 mm op een mid-trimester echografie) en/ of een geschiedenis van spontane vroeggeboorte (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>

Voor suppletie van de luteale fase bij een vruchtbaarheidsbehandeling (Assisted Reproductive Technology (ART)) – is de aanbevolen dosering 600 mg/per dag, verdeeld in drie doseringen, één in de ochtend, één in de middag en één in de avond (voor het slapengaan). De behandeling wordt gestart niet later dan 3 dagen na het oogsten van de eicellen. Op het moment dat een zwangerschap is bevestigd, wordt de behandeling voortgezet tot minimaal de 7e week van de zwangerschap, maar niet langer dan de 12e week van de zwangerschap.

Ter voorkoming van een vroeggeboorte bij vrouwen met een enkelvoudige zwangerschap met een korte baarmoederhals en/ of een geschiedenis van spontane vroeggeboorte - is de aanbevolen dosering 200 mg/per dag in de avond (voor het slapengaan) vanaf week 20 tot week 34 van de zwangerschap.
Voor informatie over gezamenlijke beslissingen, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 200 mg bij kinderen.

Oudere patiënten
Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 200 mg bij oudere mensen.

Wijze van toediening:
Vaginaal
Elke capsule Utrogestan 200 mg moet diep in de vagina worden ingebracht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Geelzucht
- Ernstige afwijking van de leverfunctie
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld,
- Mammacarcinoom of carcinoma van het geslachtsorgaan,
- Tromboflebitis
- Trombo-embolische aandoeningen
- Hersenbloeding
- Porfyrie
- Verlate miskraam
- Premature ruptuur van membranen (PPROM) (Zie rubriek 4.4)
- Allergie voor pinda's of soja (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:
- Alvorens de behandeling te starten en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling moet een compleet medisch onderzoek worden uitgevoerd.
- Utrogestan 200 mg is niet geschikt als anticonceptie.
- In zeldzame gevallen kan het gebruik van gemicroniseerd progesteron tijdens het tweede en derde triester van de zwangerschap leiden tot de ontwikkeling van gravidische cholestase of het hepatocellulair leversyndroom
- Behandeling moet worden gestopt bij de diagnose van een verlate miskraam.

Voorzorgsmaatregelen:
- Een vaginale bloeding moet altijd worden onderzocht.

Bijzondere waarschuwing bij suppletie van de luteale fase van de vruchtbaarheidsbehandeling Assisted Reproductive Technology cycli.
- Utrogestan moet alleen worden gebruikt gedurende de eerste 3 maanden van de zwangerschap en moet alleen worden toegediend via de vaginale route.

Bijzondere voorzorgsmaatregel bij het voorkomen van een vroeggeboorte bij vrouwen met een enkelvoudige zwangerschap en een korte baarmoederhals of een geschiedenis van spontane

vroeggeboorte.

Voordat de behandeling wordt gestart:
- De risico's en voordelen van de beschikbare opties moeten met de patiënt worden besproken. De arts en de patiënt moeten samen beslissen welke behandeling het meest geschikt is (zie rubriek 5.1).
- Voortijdige ruptuur van de vliezen (PPROM) moet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3). Als de vliezen tijdens de behandeling breken, moet verdere behandeling met Utrogestan worden stopgezet.

Utrogestan 200 mg bevat lecithine van soja en kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken (urticarieel en anafylactische shock bij overgevoelige patiënten). Aangezien er een mogelijk verband bestaat tussen allergie voor soja en allergie voor pinda, moeten patiënten met pinda-allergie het gebruik van Utrogestan vermijden (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Utrogestan 200 mg kan interfereren met de effecten van bromocriptine en kan de plasmaconcentratie van ciclosporine verhogen. Utrogestan 200 mg kan effect hebben op de resultaten van laboratoriumtesten van de lever en/of hormoonfuncties.

Het metabolisme van Utrogestan 200 mg kan versneld worden door rifamycine (zoals rifampicine) en anti-bacteriële middelen.

Het metabolisme van progesteron door menselijke levermicrosomen werd geremd door ketoconazol (IC50 <0.1 µM). Ketoconazol is een bekende inhibitor van cytochroom P450 3A4. Deze data suggereren dat ketoconazol de biobeschikbaarheid van progesteron zou kunnen verhogen. De klinische relevantie van deze in vitro bevindingen is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Natuurlijk progesteron kan oraal, vaginaal of intramusculair worden toegediend om een tekort in de luteale fase te behandelen tot ten minste de 7e week van de zwangerschap en niet later dan de 12e week van de zwangerschap. Natuurlijk progesteron kan ook vaginaal worden toegediend ter voorkoming van vroeggeboorte, vanaf de 20e week van de zwangerschap tot de 34e week van de zwangerschap.

Zwangerschap
Er is geen relatie bekend tussen het gebruik van natuurlijk progesteron tijdens de eerste weken van de zwangerschap en foetale misvormingen.

Borstvoeding
Utrogestan 200 mg is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.
Waarneembare hoeveelheden van progesteron komen in de moedermelk terecht.

Vruchtbaarheid
Aangezien dit geneesmiddel geïndiceerd is voor ondersteuning van de luteale deficiëntie in subfertiele of onvruchtbare vrouwen, is er geen mogelijk schadelijk effect op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Utrogestan 200 mg heeft een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en de bediening van machines.

4.8 Bijwerkingen

Lokale intolerantie (branderigheid, jeuk of olieachtige afscheiding) is waargenomen in klinische studies en is gerapporteerd in publicaties, maar de incidentie is uiterst zeldzaam.

Bij gebruik volgens de aanbevelingen kan voorbijgaande vermoeidheid of duizeligheid optreden binnen 1 - 3 uur na inname van het geneesmiddel.

Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen na toelating.

De informatie hierna is gebaseerd op uitgebreide post-marketing analyse van vaginale toediening van progesteron.

Bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van frequentie met de volgende aanduidingen:
Zeer vaak (≥1/10); Vaak (≥1/100, <1/10); Soms (≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse (SOK)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Vaginale bloeding Vaginale afscheiding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Brandend gevoel

<u>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</u>
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Mogelijke symptomen die in het geval van overdosering kunnen optreden zijn slaperigheid, duizeligheid, euforie of dysmenorroe.

De behandeling is als volgt: observatie en indien noodzakelijk dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCH EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geslachtshormonen en modulator van het genitale systeem, progestogenen, ATC code: G03DA04.

Werkingsmechanisme
Suppletie in de luteale fase gedurende ART:
Progesteron is een natuurlijk progestageen, het belangrijkste hormoon van het corpus luteum en de placenta. Het werkt op het endometrium door het omzetten van de proliferatiefase naar de secretoire fase. Utrogestan 200 mg heeft alle eigenschappen van lichaamseigen endogeen progesteron met inductie van een volledig secretoir endometrium en in het bijzonder effecten zoals gestageen, anti-oestrogeen, licht antiandrogeen en antialdosteron.

Voorkoming van vroeggeboorte:
Progesteron is tijdens de zwangerschap belangrijk voor het handhaven van rust in de baarmoeder door de productie te beperken van stimulerende prostaglandinen die verantwoordelijk zijn voor samentrekkingen van de baarmoeder. Progesteron beperkt ook het vrijkomen van matrix metalloproteïnasen die verdunning/ uitrekking en verzachting van de cervix kunnen veroorzaken door de expressie van contractie-geassocieerde eiwitgenen (ionkanalen, oxytocine- en prostaglandinereceptoren, en gap junctions) in het myometrium te remmen.
Hoewel het progesterongehalte in de maternale bloedsomloop niet significant verandert in de weken vóór de bevalling, gaat het begin van de bevalling bij voldragen en premature bevalling gepaard met een functionele vermindering van de progesteronactiviteit ter hoogte van de baarmoeder.

Klinische effectiviteits-/ veiligheidsstudies

Een meta-analyse van individuele gegevens van deelnemers aan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (EPPPIC 2021) concludeerde dat vaginaal progesteron de geboorte vóór 34 weken zwangerschap vermindert bij enkelvoudige hoogrisico zwangerschappen. De proeven met eenlingzwangerschappen omvatten meestal vrouwen met eerdere spontane vroeggeboorte of een korte baarmoederhals. Vroeggeboorte vóór 34 weken werd verminderd bij dergelijke vrouwen die vaginaal progesteron kregen (negen onderzoeken, 3769 vrouwen; relatief risico [RR] 0-78, 95% CI 0-68-0-90). Gezien het verhoogde onderliggende risico was de absolute risicovermindering groter bij vrouwen met een korte baarmoederhals, vandaar dat behandeling voor deze vrouwen het meest effectief zou kunnen zijn. In het kader van een gezamenlijke besluitvorming met vrouwen met een hoog risico op eenlingzwangerschappen moeten het individuele risico, de potentiële voordelen, de nadelen en de praktische aspecten van een behandeling worden besproken. Behandeling van niet-geselecteerde meerlingzwangerschappen met een progestageen werd niet ondersteund door het bewijsmateriaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van verschillende doseringen (bv. 300 mg vs. 600 mg) van progesteron dat in de vagina wordt toegediend, is niet-lineair. Systemische progesteronconcentraties zijn gelijk bij verschillende doseringen, vanwege lokale farmacokinetische processen, zoals directe passieve diffusie of transport door de lokale bloedcirculatie of lymfecirculatie, waardoor progesteron vanuit de vagina naar de baarmoeder zal worden getransporteerd.

Absorptie
Gemicroniseerd progesteron dat in de vagina wordt toegediend, wordt snel geabsorbeerd en stabiele concentraties in plasma (4 - 12 ng/ml, afhankelijk van de dagdosis) en een gemiddelde Cmax rond het 8-uurpunt wordt bereikt met minder individuele schommelingen dan bij oraal

ingenomen geneesmiddelen.

Bij een in de vagina toegediende dagelijkse dosis van 600 mg progesteron was de progesteronconcentratie in plasma stabiel gedurende de toedieningstijd, zodat de hoogste gemiddelde concentratie 11,63 ng/ml bedroeg.

Distributie
In de vagina toegediend gemicroniseerd progesteron ondergaat de eerste metabolische cyclus in de baarmoeder, wanneer progesteron zich hoofdzakelijk of selectief in de baarmoeder verdeelt, waardoor hogere hormoonspiegels in de baarmoeder en de nabijgelegen weefsels ontstaan.

Progesteron wordt getransporteerd via de lymfe en de bloedvaten en is voor ongeveer 96%-99% gebonden aan serumproteïnen, hoofdzakelijk serumalbumine (50%-54%) en transcortine (43%-48%).

Eliminatie
Door progesteron via de vagina toe te dienen, kan het first-pass effect in de lever worden vermeden, waardoor de concentraties in plasma langer hoger kunnen blijven.

95% van progesteron wordt uitgescheiden via de urine in de vorm van glucuronide conjugaten, hoofdzakelijk als 3α, 5 β–pregnanediol (pregnandiol).

Biotransformatie
Progesteron wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever.

Oraal progesteron wordt via de galblaas en de nieren uitgescheiden, met een halfwaardetijd van 5 - 95 minuten. Het is na 24 uur aantoonbaar in de urine, en een kleine hoeveelheid (8 - 17%) wordt uitgescheiden in de feces.

Na vaginale toediening, wordt alleen een zeer laag plasma-niveau van pregnenolon en 5α-dihydroprogesteron gemeten als gevolg van een gebrek aan first-pass metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data hebben aangetoond dat er geen speciaal gevaar is voor mensen. Deze preklinische data zijn gebaseerd op conventionele veiligheidsstudies, farmacologische studies en toxicologische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule:
Verfijnde zonnebloemolie
Sojalecithine

Capsule-omhulling:
Gelatine
Glycerol
Titaniumdioxide (E171)

Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt verstrekt in PVC/Aluminium blisterverpakkingen verpakt in een kartonnen doos.
Grootte: een blisterverpakking bevat 15, 21, 45 of 90 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Besins Healthcare Netherlands B.V.
Servaasbolwerk 14
3512NK Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123999

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 2019
Datum van laatste verlenging: 25 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 27 oktober 2023