

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Utrogestan 300 mg, zachte capsules voor vaginaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 300 mg progesteron (gemicroniseerd)

Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 3 mg sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules voor vaginaal gebruik.

Ovale lichtgele zachte gelatine capsule (ongeveer 2,5 x 0,8 cm), welke een wittige olieachtige suspensie bevatten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Utrogestan 300 mg is geïndiceerd als supplement voor de behandeling van de luteale fase bij volwassen vrouwen tijdens een vruchtbaarheidsbehandeling (Assisted Reproductive Technology (ART)).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

**Alleen voor vaginaal gebruik**

De aanbevolen dosering is 600 mg/ dag, verdeeld in twee doseringen, een in de ochtend en een voor het slapengaan. De behandeling wordt gestart niet later dan vanaf de derde dag van de plaatsing van het embryo en moet worden voortgezet tot minimaal de 7e week van de zwangerschap en niet langer dan de 12e week van de zwangerschap of als menstruatie optreedt.

*Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 300 mg bij kinderen.

*Ouderen*

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 300 mg bij oudere mensen.

Wijze van toediening:

Vaginaal

Elke capsule Utrogestan 300 mg moet diep in de vagina worden ingebracht.

Eén capsule wordt ingebracht in de ochtend en de andere capsule in de avond voor het naar bed gaan

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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
- Overgevoeligheid voor noten of soya (zie rubriek 4.1)

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Waarschuwingen:*

Voordat met de behandeling gestart wordt en met regelmatige momenten tijdens de behandeling, moet er een volledig medisch onderzoek worden uitgevoerd.

Utrogestan 300 mg mag alleen tijdens de eerste 3 maanden van de zwangerschap worden gebruikt en mag enkel vaginaal worden toegediend.

Utrogestan 300 mg is niet geschikt als anticonceptie.

Utrogestan 300 mg is niet geschikt om een aanstaande vroegtijdige bevalling te behandelen

Het gebruik van gemicroniseerd progesteron gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap kan leiden tot het ontwikkelen van zwangerschapscholestase of een hepatocellulaire leveraandoening.

De glucosetolerantie kan verminderd zijn tijdens de behandeling met progesteron en er moet vaker gecontroleerd worden. Progesteron wordt in verband gebracht met een toename van type 2 diabetes en een aanpassing in de medicatie van met diabetes behandelde patiënten kan nodig zijn.

Behandeling moet worden onderbroken bij de diagnose van een verlate miskraam.

#### *Voorzorgsmaatregelen:*

Vaginaal bloedverlies moet altijd worden onderzocht.

Utrogestan 300 mg bevat sojalecithine en kan een overgevoeligheidsreactie veroorzaken (netelroos en anafylactische shock bij hypersensitieve patiënten). Aangezien er een mogelijke relatie bestaat tussen een allergie voor soja en een allergie voor pinda's wordt Utrogestan 300mg afgeraden voor patiënten met een pinda-allergie (zie rubriek 4.3)

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Progestagenen kunnen de behandelingsbalans van diabetes beïnvloeden en worden in verband gebracht met een stijging van Type 2 diabetes. De diabetesmedicatie van patiënten die gelijktijdig behandeld worden met progestagenen moet mogelijk worden aangepast (zie rubriek 4.4).

*Effecten die progesteron mogelijk heeft op andere geneesmiddelen:*

Progesteron kan mogelijk:

- het coagulerende effect van coumarines versterken of verzwakken en het coagulerende effect van fenindion voorkomen.
- het metabolisme van ciclosporine voorkomen, waardoor de concentratie van ciclosporine in plasma verhoogt en het risico op toxiciteit.
- de concentratie van tizanidine in plasma verhogen
- het effect van bromocriptine beïnvloeden
- het aritmogene effect van bupivacaine versterken
- de resultaten van lever of endocriene functietesten veranderen
- de oxidaties van sommige benzodiazepine derivaten, zoals diazepam, cloordiazepoxide en alprazolam voorkomen en de glucuronidatie van oxazepam en lorazepam induceren. Deze synergetische effecten zijn mogelijk klinisch niet significant, omdat het therapeutisch spectrum van benzodiazepines breed is.

*Interactie van andere geneesmiddelen op progesteron*

De volgende geneesmiddelen kunnen het metabolisme van progesteron versterken:

- Perampanel of topiramaat
- Sommige antibiotica, zoals ampicilline, amoxicilline en tetracyclines kunnen de concentratie van steroïden in plasma verlagen, omdat deze antibiotica een effect kunnen hebben op de hydrolyse van steroïde conjugaten in de darm en op de reabsorptie van niet-geconjugeerde steroïden in welk geval de concentratie van de actieve steroïd in de darm zal worden verlaagd.
- Rifampicin en rifabutin
- Epilepsie geneesmiddelen (nietzijnde vlaproïnezuur): carbamazepine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon/rufinamide (door inductie van oxidatieve afbraak)
- Kruidengeneesmiddelen, die St. Janskruid bevatten
- Antiretrovirale geneesmiddelen (protease-blokkers): darunavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir
- Bosentan
- Aprepitant.

De volgende geneesmiddelen kunnen het metabolisme van progesteron voorkomen dat zal leiden tot een verhoging van de biologische beschikbaarheid van progesteron:

- Antischimmelmiddelen (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)
- Immunosuppressiva (tacrolimus)

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Statines (atorvastatine, rosuvastatine)
- Monoamineoxidase- (MAO-) remmers (selegiline).

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Natuurlijk progesteron kan oraal, vaginaal of via de intra-musculaire route worden gegeven om een tekort in de luteale fase te behandelen tot minimaal de 7e week van de zwangerschap en niet langer dan de 12e 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 300 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 300 mg heeft een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en de bediening van machines.

### 4.8 Bijwerkingen

Lokale intolerantie (brandend, jeukend of olieachtige afscheiding) is waargenomen in klinisch onderzoek en is gemeld in publicaties, maar de incidentie is zeer zeldzaam.

Indien gebruikt als voorgeschreven kan voorbijgaande vermoeidheid of duizeligheid mogelijk voorkomen binnen 1 – 3 uur na gebruik van dit middel.

Gerapporteerde mogelijke bijwerkingen post-marketing.

De informatie hierna is gebaseerd op post-marketingervaring na de registratie van progesteron via vaginale toediening.

Bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van frequentie met de volgende aanduidingen:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaanklasse	Ze er zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties	
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen		Vaginale bloeding Vaginale afscheiding
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering kunnen 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 modulators van het genitale systeem, progestogenen, ATC code: G03DA04.

#### *Werkingsmechanisme*

Progesteron is een natuurlijk endogeen hormoon van het corpus luteum en is 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 300 mg heeft alle eigenschappen van endogeen progesteron met inductie van een volledig secretoir endometrium en in het bijzonder effecten zoals gestageen, anti-oestrogeen, licht antiandrogeen en antialdosteron.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het farmacokinetische profiel van verschillende doses (300 mg en 600 mg) progesteron toegediend via de vagina is niet-lineair. Systemische progesteronconcentraties zijn even hoog bij verschillende doseringen, vanwege lokale farmacokinetische processen, zoals directe passieve diffusie of transport door de lokale bloed- of lymfecirculatie, waardoor progesteron zal worden getransporteerd van de vagina naar de baarmoeder.

#### *Absorptie*

Na vaginale toediening wordt gemicroniseerd progesteron snel geabsorbeerd en verkrijgt het stabiele plasmaspiegels (in het bereik van 4-12 mg/ ml, afhankelijk van de dagelijkse dosis) en een gemiddelde  $C_{max}$  op ongeveer 8 uur met minder inter-individuele variatie dan na orale toediening.

In klinisch onderzoek met een 300 mg dosis progesteron dagelijks toegediend via de vagina gedurende 7 dagen, bleken de progesteronconcentraties in plasma stabiel gedurende de

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

toedieningsmomenten, zodat de gemiddelde concentratie constant boven 6 nanogram/ ml bleef en de gemiddelde concentratie 8,03 nanogram/ml.

Bij een 600 mg dagelijkse dosis van progesteron toegediend via de vagina was de progesteronconcentratie stabiel gedurende de toedieningsmomenten resulterend in een gemiddelde maximale concentratie van 11,63 ng/ml. Zo is ook de  $C_{max}$  hoger met een 600 mg dosis dan met een 300 mg dosis/ dag.

### *Distributie*

Gemicroniseerd progesteron toegediend via de vagina ondergaat een first-pass-metabolisme in de baarmoeder, waardoor progesteron primair of selectief verdeeld wordt in de baarmoeder, resulterend in hogere hormoonspiegels in de baarmoeder en dichtbijgelegen weefsel.

Progesteron wordt getransporteerd via de lymfe en bloedvaten en wordt voor 96 – 99% gebonden aan plasma eiwitten, voornamelijk aan serumalbumine (50 – 54%) en transcortine (43 – 48%).

### *Eliminatie*

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

De uitscheiding via urine vindt in 95% van de gevallen plaats in de vorm van glucuronide conjugaten, hoofdzakelijk  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -pregnanediol (pregnandiol).

### *Biotransformatie*

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 via de feces.

Na vaginale toediening, wordt alleen een laag plasma-niveau van pregnenolon en  $5\alpha$ -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 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 (E422)

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Titaniumdioxide (E171)  
Water, gezuiverd

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na openen 15 dagen houdbaar. Bewaren beneden 30 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

Voor houdbaarheid na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Het product wordt verstrekt in witte HDPE-flessen van 15 capsules, met een door kinderen moeilijk te openen, witte Polypropyleen- (PP-) schroefdop en een afscheurbaar zilverkleurig zegel.

### **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 127102

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2021  
Datum van laatste verlenging: 15 april 2025

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 13 januari 2025