

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Utrogestan 400 mg, zachte capsules voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg progesteron.

Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 3 mg sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vaginale zachte capsules

Ovale lichtgele zachte gelatine capsule (2,5 x 0,9 cm), welke een wittige olieachtige suspensie bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Utrogestan 400 mg is geïndiceerd voor de preventie van miskramen bij vrouwen met bloedingen in het eerste trimester van de zwangerschap en met een voorgeschiedenis van terugkerende miskramen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet altijd worden ingesteld op de individuele patiënt. Het is aan de behandelend arts om vrouwen met herhaalde miskramen te behandelen en moet volgen op verder onderzoek.

Dosering

Voor vaginaal gebruik

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 400 mg, in de ochtend en in de avond. De behandeling wordt gestart in het eerste trimester van de zwangerschap, bij de eerste tekenen van een vaginale bloeding (zie rubriek 4.4) en niet langer dan de 16e week van de zwangerschap.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 400 mg bij kinderen.

Ouderen

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan 400 mg bij oudere mensen.

Wijze van toediening:

Vaginaal

Elke capsule Utrogestan 400 mg moet diep in de vagina worden ingebracht.

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
- Overgevoeligheid voor noten of soja (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 400 mg mag alleen tijdens de eerste 3 maanden van de zwangerschap worden gebruikt ter voorkoming van een miskraam tot aan de 16^e week van de zwangerschap en mag enkel vaginaal worden toegediend.

Utrogestan 400 mg is niet geschikt als anticonceptie.

Utrogestan 400 mg is niet geschikt om een aanstaande vroegtijdige bevalling te behandelen.

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

Voorzorgsmaatregelen:

Als er zich een vaginale bloeding voordoet moet dat altijd worden onderzocht

Utrogestan 400 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 400 mg afgeraden voor patiënten met een pinda-allergie (zie rubriek 4.3)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Utrogestan 400 mg kan de effecten van bromocriptine verstoren en kan de plasmaconcentratie van ciclosporine verhogen. Utrogestan kan de resultaten beïnvloeden van laboratoriumtests van lever- en/of endocriene functies.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Het metabolisme van Utrogestan 400 mg wordt versneld door rifamycine geneesmiddelen (zoals rifampicine) en antibacteriële middelen.

Het metabolisme van progesteron door humane levermicrosomen werd geremd door ketoconazol ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketoconazol is een bekende remmer van cytochroom P450 3A4. Deze gegevens suggereren daarom dat ketoconazol de biologische beschikbaarheid van progesteron kan verhogen. De klinische relevantie van de in vitro bevindingen is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Utrogestan 400 mg is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Waarneembare hoeveelheden van progesteron komen in de moedermelk terecht.

Vruchtbaarheid

Aangezien dit geneesmiddel geïndiceerd is voor het voorkomen van een miskraam, is er geen bekend schadelijk effect op de vruchtbaarheid.

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

Utrogestan 400 mg heeft een matig 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.

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).

Systeem/orgaanklasse	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

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.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

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 400 mg heeft alle eigenschappen van endogeen progesteron met inductie van een volledig secretoir endometrium en in het bijzonder effecten zoals gestageen, antioestrogeen, licht antiandrogeen en antialdosteron.

De farmacodynamische effecten voor dreigende en terugkerende miskramen zijn dat progesteron de maternale immuunresponsen moduleert om de foetus te beschermen, de utero-placentale circulatie verbetert, de cervicale integriteit gedurende de zwangerschap handhaaft, myometriale ontspanning bevordert, de prostaglandineproductie remt en ontstekingsremmende eigenschappen bezit.

Klinische werkzaamheid/veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van gemicroniseerd progesteron bij het voorkomen van een miskraam bij vrouwen met dubbele risicofactoren van vroegtijdige zwangerschapsbloedingen en een voorgeschiedenis van miskramen, werd geëvalueerd in het PRISM-onderzoek. Het voordeel van behandeling met vaginaal progesteron 400 mg tweemaal daags nam toe met een toenemend aantal eerdere miskramen. Het voordeel bereikte statistische significantie in de voorgespecificeerde subgroep van vrouwen met drie of meer eerdere miskramen en huidige zwangerschapsbloeding; het aantal levendgeborenen was 72% (98/137) met progesteron versus 57% (85/148) met placebo (verschil 15%; risicoratio, 1,28, 95% BI, 1,08-1,51; $P=,004$). Voor deze groep was het aantal benodigde behandelingen 8 (95% BI, 7-10). Vanuit veiligheidsperspectief werd progesteron 400 mg goed verdragen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Utrogestan 400 mg heeft een lokaal effect op de uterus en vagina.

De werkzaamheid van vaginaal progesteron is gerelateerd aan de totale hoeveelheid progesteron die zich ophoopt in het endometrium en niet aan de hoeveelheid die systemisch wordt opgenomen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Absorptie

Na vaginale toediening wordt gemicroniseerd progesteron snel geabsorbeerd. In tegenstelling tot oraal progesteron ondergaat vaginaal progesteron geen first-pass metabolisme in het maagdarmkanaal en de lever. Als gevolg van het "uteriene first-pass effect" treden relatief hoge concentraties op in uteriene en nabijgelegen weefsels met een lage systemische blootstelling aan progesteron en zijn metabolieten.

De plasmablootstelling na toediening van verschillende vaginale doseringen (bijv. 200 mg tot 600 mg) is niet-lineair en stijgt minder dan evenredig met de dosis. In een gerapporteerd klinisch onderzoek resulteerde toediening van een dagelijkse vaginale dosis van 600 mg progesteron in stabiele plasmaconcentraties gedurende de toedieningstijd met de hoogste gemiddelde plasmaconcentratie van ongeveer 11,6 ng/ml.

Distributie

Vaginaal geaccumuleerd progesteron ondergaat de eerste metabolische cyclus in de baarmoeder, waardoor de hormoonspiegels in de baarmoeder en nabijgelegen weefsels stijgen.

De kleine hoeveelheid progesteron die wordt geabsorbeerd, wordt via de lymfe en bloedvaten getransporteerd en ongeveer 96 - 99% wordt gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan serumalbumine (50 - 54%) en transcortine (43 - 48%).

Biotransformatie

Na vaginale toediening zijn de waarneembare plasmaspiegels van pregnenolon en 5 α -dihydroprogesteron zeer laag door het ontbreken van het first-pass metabolisme.

Eliminatie

95% van het systemisch geabsorbeerde progesteron wordt uit de urine geëlimineerd als glucoron geconjugeerde metabolieten.

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Capsule-omhulling:

- Gelatine
- Glycerol (E422)
- Titaniumdioxide (E171)
- Water, gezuiverd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking (het flesje).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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
NL - 3512 NK Utrecht
Nederland

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

RVG 133335

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 2 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

nl-spc-utro-vag-400mg- versie