

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Utrogestan Vaginal 100 mg zachte capsules
Utrogestan Vaginal 200 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Utrogestan Vaginal 100 mg: (*Gemicroniseerd*) progesteron 100 mg.

Utrogestan Vaginal 200 mg: (*Gemicroniseerd*) progesteron 200 mg.

Hulpstof met bekend effect:

Elke zachte capsule voor vaginaal gebruik van 100 mg bevat 1 mg sojalecithine.

Elke zachte capsule voor vaginaal gebruik van 200 mg bevat 2 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules voor vaginaal gebruik.

Utrogestan Vaginal 100 mg: Lichtgele, ronde (ongeveer 8,6 mm x 8,6 mm) zachte capsules voor vaginaal gebruik, die een witachtige olieachtige suspensie bevatten.

Utrogestan Vaginal 200 mg: Lichtgele, ovale (ongeveer 15,1 mm x 9,1 mm) zachte capsules voor vaginaal gebruik, die een witachtige olieachtige suspensie bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Verminderde vruchtbaarheid of primaire of secundaire steriliteit ten gevolge van partiële of totale luteale insufficiëntie (vooral: disovulatie, supplementen tijdens de luteale fase bij invitrofertilisatie en/of donatie van eicellen).
- Dreigende miskraam of preventie van herhaalde miskramen door bewezen luteale insufficiëntie.
- Vroeggeboorte van een eenlingzwangerschap voorkomen bij risicovrouwen met een korte baarmoederhals ≤ 25 mm gemeten tussen de 16e en het 24e week van de zwangerschap (18e en 26e week van amenorroe).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gemiddelde dosering bedraagt 200 mg progesteron per dag (1 capsule van 200 mg of twee capsules van 100 mg verdeeld over 2 giften, 1 's morgens en 1 's avonds). De capsules moeten diep in de vagina worden gestoken, eventueel met een applicator. De dosering kan worden verhoogd naargelang de respons van de patiënte

- Bij **partiële luteale insufficiëntie** (disovulatie, onregelmatige maandstonden): de behandeling

wordt 10 dagen per cyclus gegeven, gewoonlijk van **dag 17 tot dag 26** van de cyclus, in een dosering van 200 mg progesteron per dag.

- Bij **steriliteit met totale luteale insufficiëntie (donatie van eicellen)**: de dosis is 100 mg progesteron op dag 13 en dag 14 van de transfercyclus, daarna 100 mg progesteron 's morgens en 's avonds van dag 15 tot dag 25 van de cyclus. Vanaf dag 26 wordt de dosering - in geval van een beginnende zwangerschap - om de week verhoogd met 100 mg/d om te komen tot een maximumdosis van 600 mg progesteron per dag verdeeld over 3 giften. Deze dosering wordt voortgezet tot dag 60.
- Bij toediening van **supplementen tijdens de luteale fase bij IVF** wordt de behandeling gestart de avond van de transfer in een dosering van 600 mg progesteron in 3 giften, 's morgens, 's middags en 's avonds.
- Bij een **dreigende miskraam of om herhaalde miskramen door luteale insufficiëntie te voorkomen**, bedraagt de gemiddelde dosering 200 tot 400 mg progesteron per dag in 2 giften tot de 12e week van de zwangerschap.
- Om premature bevalling bij vrouwen met een korte baarmoederhals te voorkomen bedraagt de dosering 200 mg per dag voor het slapengaan tussen de 20e en 34e week van de zwangerschap.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan Vaginal bij pediatrische patiënten.

Oudere patiënten

Er is geen relevante toepassing van Utrogestan Vaginal bij ouderen.

Wijze van toediening

Vaginaal

Elke Utrogestan Vaginal moet diep in de vagina worden ingebracht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, soja, pinda (zie rubriek 4.4) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Geelzucht
- Ernstige leverfunctiestoornis,
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding,
- Mammacarcinoom of carcinoom van het genitale stelsel,
- Tromboflebitis,
- Trombo-embolische aandoeningen,
- Hersenbloeding,
- Porfyrie,
- Voortijdige vliesbreuk (PPROM) (zie rubriek 4.4),

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Een volledig medisch onderzoek moet worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling.

Deze behandeling is niet geschikt als anticonceptiemiddel en mag alleen worden gebruikt overeenkomstig de indicaties vermeld in rubriek 4.1.

- De behandeling moet worden stopgezet bij diagnose van een gemiste abortus. In zeldzame gevallen kan het gebruik van gemicroniseerd progesteron tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap leiden tot het ontstaan van gravidische cholestase of hepatocellulaire leverziekte.

Specifieke waarschuwing voor suppletie van de luteale fase tijdens cycli van geassisteerde voortplantingstechnologie:

- Utrogestan Vaginal mag alleen worden gebruikt tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap en mag uitsluitend via vaginale weg worden toegediend.
- Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor de behandeling van een dreigende vroeggeboorte.

Voorzorgen

- Elke vaginale bloeding moet altijd worden onderzocht.

Specifieke voorzorgsmaatregelen voor de preventie van vroeggeboorte bij vrouwen met een eenlingzwangerschap die een korte cervix en/of een voorgeschiedenis van spontane vroeggeboorte hebben:

Vóór de start van de behandeling:

- De risico's en voordelen van de beschikbare opties moeten met de patiënte worden besproken. De arts en de patiënte moeten gezamenlijk beslissen welke behandeling het meest geschikt is (zie rubriek 5.1).
- Voortijdige vliesbreuk (PPROM) moet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3). Indien tijdens de behandeling een breuk van de vliezen optreedt, moet verdere behandeling met dit geneesmiddel worden stopgezet.

Hulpstof:

Utrogestan Vaginal bevat sojalecithine en kan overgevoeligheidsreacties uitlokken (urticaria, anafylactische shock) bij overgevoelige patiënten. Omdat er een mogelijk verband bestaat tussen allergie voor soja en allergie voor pinda's, moeten patiënten met pinda-allergie het gebruik van dit geneesmiddel vermijden.

Utrogestan Vaginal bevat zeer geraffineerde zonnebloemolie, waarvoor de incidentie van overgevoeligheid bij volwassenen zeer zeldzaam is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het hepatische enzym CYP450-3A4 induceren, zoals barbituraten, anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine), rifampicine en ook kruidenproducten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen de eliminatie van progesteron verhogen. Ketoconazol en andere remmers van CYP450-3A4 kunnen de plasmablootstelling aan progesteron verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen verband vastgesteld tussen het maternale gebruik van natuurlijk progesteron in de vroege zwangerschap en foetale misvormingen.

Borstvoeding

Utrogestan Vaginal is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.
Detecteerbare hoeveelheden progesteron gaan over in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Aangezien dit geneesmiddel geïndiceerd is ter ondersteuning van luteale insufficiëntie bij subfertiele of infertiele vrouwen, is er geen bekend schadelijk effect op de vruchtbaarheid.

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

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige personen kunnen echter duizeligheid of vermoeidheid optreden. Indien dit het geval is, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ervaring na het in de handel brengen

De hieronder vermelde informatie is gebaseerd op uitgebreide ervaring na het in de handel brengen met vaginale toediening van progesteron.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de frequentie van melding en op basis van de volgende conventie: 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 afscheiding Vaginale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Branderig gevoel Vermoeidheid
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid

Slaperigheid en/of voorbijgaande duizeligheid worden vooral gezien als er ook een tekort aan oestrogenen is. Die bijwerkingen verdwijnen onmiddellijk als de dosering wordt verlaagd of als een hogere dosis oestrogenen wordt gegeven, zonder dat het nut van de behandeling daardoor in het gedrang komt.

Als de behandeling te vroeg in de maand wordt gestart, voor dag 15 van de cyclus, kan de cyclus korter worden en kunnen er tussentijdse bloedingen optreden.

Veranderingen van de regels, amenorroe en intercurrerend bloedverlies werden vastgesteld en gerapporteerd bij gebruik van progestativa in het algemeen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering kunnen slaperigheid, duizeligheid, euforie of dysmenorroe omvatten, die voornamelijk zijn waargenomen na orale toediening en in veel mindere mate na vaginale toediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel, progestagenen, ATC-code: G03DA04

Werkingsmechanisme

Suppletie van de luteale fase tijdens ART:

Progesteron is een natuurlijk progestageen, het belangrijkste hormoon van het corpus luteum en de placenta. Het werkt in op het endometrium door de proliferatiefase om te zetten in de secretiefase. Utrogestan Vaginal bezit alle eigenschappen van endogeen progesteron, met inductie van een volledig secreterend endometrium en in het bijzonder gestagene, anti-oestrogene, licht anti-androgene en anti-aldoosteron effecten.

Preventie van vroeggeboorte

Progesteron is tijdens de zwangerschap belangrijk voor het behouden van uteriene quiescentie door de productie van stimulerende prostaglandinen, die verantwoordelijk zijn voor uteriene contracties, te beperken. Progesteron beperkt ook de afgifte van matrixmetalloproteïnasen die verkorting en verweking van de cervix kunnen veroorzaken, door de expressie van genen geassocieerd met contractie (ionkanalen, oxytocine- en prostaglandinereceptoren en gap junctions) in het myometrium te remmen. Hoewel de progesteronspiegels in de maternale circulatie in de weken voorafgaand aan de bevalling niet significant veranderen, wordt het begin van de bevalling op termijn en bij vroeggeboorte geassocieerd met een functionele terugtrekking van progesteronactiviteit ter hoogte van de uterus.

Klinische werkzaamheids-/veiligheidsstudies

Een meta-analyse van individuele patiëntgegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies (EPPPIC 2021) concludeerde dat vaginaal progesteron de geboorte vóór 34 weken zwangerschapsduur verminderde bij eenlingzwangerschappen met hoog risico. De studies bij eenlingzwangerschappen omvatten voornamelijk vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte of een korte cervix. Vroeggeboorte vóór 34 weken werd verminderd bij dergelijke vrouwen die vaginaal progesteron kregen (negen studies, 3.769 vrouwen; relatief risico [RR] 0,78, 95% BI 0,68–0,90). Gezien het verhoogde onderliggende risico was de absolute risicoreductie groter bij vrouwen met een korte cervix; behandeling kan daarom vooral nuttig zijn voor deze vrouwen. Gedeelde besluitvorming met vrouwen met een eenlingzwangerschap met hoog risico moet het individuele risico, de mogelijke voordelen, nadelen en praktische aspecten van de interventie bespreken. Behandeling van niet-geselecteerde meerlingzwangerschappen met een progestageen werd niet ondersteund door het bewijs.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gemicroniseerd progesteron wordt snel geabsorbeerd na vaginale toediening. In tegenstelling tot oraal progesteron ondergaat vaginaal progesteron geen first-passmetabolisme in het maagdarmkanaal en de lever. Als gevolg van het “uteriene first-pass effect” treden relatief hoge concentraties op in de uterus en omliggende 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 neemt minder dan dosisproportioneel toe. In een gerapporteerde klinische studie leidde toediening van een dagelijkse vaginale dosis van 600 mg progesteron tot stabiele plasmaconcentraties gedurende de toedieningsperiode, met de hoogste gemiddelde plasmaconcentratie van ongeveer 11,6 ng/ml.

Distributie

Gemicroniseerd progesteron dat in de vagina wordt toegediend, ondergaat de eerste metabole cyclus in de uterus, wat leidt tot hogere hormoonspiegels in de uterus en omliggende weefsels.

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

Biotransformatie

Na vaginale toediening zijn waarneembare spiegels van pregnanolon en 5 α -dihydroprogesteron zeer laag door het ontbreken van first-passmetabolisme.

Eliminatie

95 % van het systemisch geabsorbeerde progesteron wordt via de urine uitgescheiden als glucuronidegeconjugeerde metabolieten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Utrogestan heeft een lokaal effect op de vagina en de uterus. De werkzaamheid van vaginaal progesteron is gerelateerd aan de totale hoeveelheid progesteron die zich in het endometrium ophoopt en niet aan de hoeveelheid die systemisch wordt geabsorbeerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens geleverd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule: zonnebloemolie, sojalecithine (E322).

Omhulling van de capsule: gelatine (E441), glycerol (E422), titaandioxide (E171), gezuiverd 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.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de buitenverpakking

Doosjes met 30 of 90 x 100 mg zachte capsules voor vaginaal gebruik in blisterverpakking.

Doosjes met 15 of 45 x 200 mg zachte capsules voor vaginaal gebruik in blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
België

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

Utrogestan Vaginal 100 mg zachte capsules: BE178954
Utrogestan Vaginal 200 mg zachte capsules: BE279377

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
100 mg: 22 oktober 1996
200 mg: 9 januari 2006

Datum van laatste verlenging:
15 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2026