

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

UTROGESTAN 100 mg capsule moi

UTROGESTAN 200 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Utrogestan 100 mg capsule moi

O capsulă moale conține progesteron 100 mg.

Utrogestan 200 mg capsule moi

O capsulă moale conține progesteron 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lecitină din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

Utrogestan 100 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi, rotunde, de culoare ușor galbenă, conținând o suspensie uleioasă, albicioasă.

Utrogestan 200 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi, ovale, de culoare ușor galbenă, conținând o suspensie uleioasă, albicioasă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Administrare orală

Tulburări datorate unei insuficiențe a secreției de progesteron:

- cicluri neregulate, datorate unor tulburări de ovulație (cicluri anovulatorii sau anovulație);
- sindrom premenstrual;
- mastopatii benigne;
- pre-menopauză.

De asemenea, este indicat în tratamentul de substituție hormonală la menopauză (asociat tratamentului estrogenic).

##### Administrare vaginală

- substituție progesteronică în insuficiența de secreție ovariană sau în insuficiența totală de secreție a progesteronului la femeile ovarioprive (programe de donare de ovocite);
- suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor de Fecundare In Vitro (FIV);
- suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor spontane sau induse, în caz de reducere a fertilității sau de sterilitate primară sau secundară, în special prin cicluri anovulatorii;
- în caz de amenințare de avort sau de prevenire a avorturilor habituale prin insuficiență de secreție luteală, până în săptămâna 12 de sarcină.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată trebuie respectată strict, pentru toate indicațiile terapeutice.

În toate cazurile, indiferent de indicația terapeutică sau calea de administrare (orală sau vaginală), doza pentru o dată nu trebuie să depășească 200 mg progesteron.

### Administrare orală

În insuficiența secreției de progesteron, doza medie este de 200 - 300 mg progesteron pe zi.

Se recomandă administrarea medicamentului la distanță de mese, de preferință seara la culcare.

*Insuficiență de secreție luteală (sindrom premenstrual, mastopatii benigne, tulburări ale ciclului, premenopauză)*

Doza terapeutică uzuală este de 200 - 300 mg progesteron pe zi:

- fie 200 mg progesteron în priză unică, seara la culcare,
- fie 300 mg progesteron în 2 prize,

10 zile pe lună, din ziua 17 până în ziua 26 a ciclului menstrual, inclusiv.

### *Tratament de substituție hormonală la menopauză*

Nu se recomandă numai tratament de substituție estrogenică (risc de hiperplazie endometrială); se va administra asociat progesteron în doză de 200 mg pe zi:

- 2 prize a câte 100 mg progesteron fiecare
  - sau 200 mg progesteron în priză unică, seara la culcare,
- timp de 12 - 14 zile pe lună sau în ultimele 2 săptămâni ale ciclului terapeutic lunar.

Acest tratament de substituție va fi întrerupt timp de aproximativ o săptămână, în cursul căreia se poate observa de obicei o hemoragie de privație.

Pentru aceste indicații terapeutice, în cazul apariției de reacții adverse datorate progesteronului (somniață după administrarea orală), administrarea se va face pe cale vaginală, cu aceleași doze ca și pe calea orală.

### Administrare vaginală

Fiecare capsulă se introduce profund în vagin.

*Insuficiență de secreție ovariană sau insuficiență totală a secreției de progesteron la femeile ovarioprive (programe de donare de ovocite)*

Schema terapeutică de substituție progesteronică (asociată unui tratament estrogenic adecvat) este următoarea:

- 100 mg progesteron pe zi, în zilele 13 și 14 ale ciclului de transfer, apoi
- 200 mg progesteron pe zi, fracționat în 1 - 2 prize, din ziua 15 până în ziua 25 a ciclului;
- începând cu ziua 26 a ciclului menstrual, în cazul apariției sarcinii, doza poate fi crescută până la cel mult 600 mg progesteron pe zi, în 3 prize. Această schemă terapeutică va fi continuată până în ziua 60 și nu mai mult de săptămâna 12 de sarcină.

### *Suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor de Fecundare In Vitro (FIV)*

Doza recomandată este de 400 - 600 mg progesteron pe zi, în 2 - 3 prize, începând din ziua injectiei cu hormon corionic gonadotrop (hCG) până în săptămână 12 de sarcină.

*Suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor spontane sau induse, în caz de reducere a fertilității sau de sterilitate primară sau secundară (în special prin cicluri anovulatorii)*

Doza recomandată este de 200 - 300 mg progesteron pe zi, fracționat în 2 prize, începând cu ziua 17 a ciclului menstrual, timp de 10 zile.

În caz de amenoree și diagnostic pozitiv de sarcină, tratamentul trebuie reluat cât mai rapid posibil, până în săptămâna 12 de sarcină.

*Amenințare de avort sau prevenirea avorturilor habituale prin insuficiență de secreție luteală*

Doza recomandată este de 200 - 400 mg progesteron pe zi, fracționat în 2 prize, până în săptămâna 12 de sarcină.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la progesteron sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (în cazul administrării pe cale orală).

Cancer de sân sau cancer al organelor genitale, diagnosticate sau suspectate.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Mai mult de jumătate din avorturile spontane precoce se datorează afecțiunilor genetice. În plus, infecțiile și distociile mecanice pot induce apariția de avorturi precoce.

Din acest motiv, singurul efect al administrării progesteronului ar fi întârzierea expulziei embrionului mort (sau întreruperea unei sarcini non-evolutive).

Utilizarea progesteronului trebuie limitată la insuficiențele de secreție ale corpului luteal.

În condițiile de utilizare recomandate, acest tratament nu este contraceptiv.

Utrogestan nu poate fi utilizat pentru tratamentul amenințării de naștere prematură.

În timpul administrării de progesteron în cursul trimestrelor 2 și 3 de sarcină, au fost raportate foarte rar cazuri de hepatită citolitică și de coleastăz de sarcină.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În timpul tratamentului hormonal de substituție la menopauză cu estrogeni, este necesară asocierea progesteronului timp de cel puțin 12 zile pe lună.

Asocierea cu alte medicamente poate **crește** metabolizarea progestativelor, ceea ce poate duce la modificarea efectului. Acesta este cazul pentru:

- inductorii enzimatici puternici cum sunt barbituricele, antiepilepticele (fenitoina), rifampicina, fenilbutazona, spironolactona și griseofulvina. Aceste medicamente determină o metabolizare crescută la nivel hepatic.
- anumite antibiotice (ampiciline, tetraciclone) determină variații ale florei intestinale având drept consecință o schimbare a ciclului enterohepatic steroidian.

Aceste interacțiuni pot să difere de la un individ la altul, rezultatele clinice nefiind neapărat previzibile.

Progestativele pot provoca o scădere a toleranței la glucoză, și pot determina astfel creșterea necesarului de insulină sau de alte antidiabetice la pacientele diabetice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Numeroase studii epidemiologice efectuate la mai mult de 1000 paciente nu au evidențiat nici o asociere între progesteron și malformațiile fetale.

Utrogestan trebuie utilizat în timpul sarcinii numai în primul trimestru și numai pe cale vaginală.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

În cazul administrării orale, femeile care conduc vehicule sau folosesc utilaje, trebuie atenționate asupra riscului de somnolență sau amețeli.

#### **4.8 Reacții adverse**

### Administrare orală

Au fost observate următoarele efecte:

	Frecvente > 1/100; <1/10	Mai puțin frecvente >1/1000; <1/100
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Somnolență Amețeli
Tulburări gastro-intestinale		Tulburări gastro-intestinale
Tulburări hepato-biliare		Icter colestatic
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Sângerări intercurente Modificări ale ciclului Amenoree	

Ocazional, la unele paciente, pot să apară somnolență sau amețeli după 1-3 ore de la administrarea Utrogestan.

În acest caz se recomandă:

- scăderea dozei per priză
- sau modificarea ritmului de administrare (de exemplu, pentru o doză de 200 mg progesteron pe zi, aceasta se va administra seara la culcare, în priză unică, la distanță de mese)
  - sau trecerea la administrarea pe cale vaginală.

În timpul tratamentului cu Utrogestan pot să apară scurtarea duratei ciclului menstrual sau metroragii. Tratamentul trebuie început mai târziu în timpul ciclului menstrual (de exemplu trebuie început în ziua 19 a ciclului în loc de ziua 17). De obicei, aceste manifestări apar datorită supradozajului.

Datorită conținutului de lecitină din soia, există riscul apariției unor reacții de hipersensibilitate (șoc anafilactic, urticarie).

### Administrare vaginală

În cursul diferitelor studii clinice, nu a fost observată intoleranță locală (arsuri, leucoree sau prurit).

În cursul studiilor clinice cu dozele recomandate, nu a fost raportată nici o reacție adversă sistemică, în special somnolență sau amețeli.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Vezi pct. 4.8 Reacții adverse.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, progestative, pregnen (4) derivați, codul ATC: G03DA04.

Progesteronul din Utrogestan are proprietăți farmacodinamice comparabile cu cele ale progesteronului natural, având în special efecte: gestagene, antiestrogenice, antialdosteronice și slab antiandrogenice.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Administrare orală

Progesteronul micronizat este absorbit pe cale digestivă.

Concentrația plasmatică de progesteron crește în timpul primei ore de la administrare, atingând valoarea maximă după 1-3 ore de la administrare.

Studiile de farmacocinetică la voluntari au arătat că după administrarea simultană a două capsule moi Utrogestan 100 mg, concentrația plasmatică a progesteronului variază în medie de la 0,13 ng/ml la 4,25 ng/ml după 1 oră, la 11,75 ng/ml după 2 ore, 8,37 ng/ml după 4 ore, 2 ng/ml după 6 ore și 1,64 ng/ml după 8 ore.

Având în vedere timpul de retenție tisulară al hormonului, se pare că este necesar să se repartizeze doza în două prize administrate la un interval de 12 ore, pentru a obține o concentrație eficientă timp de 24 ore.

Există variații individuale sesizabile; totuși, aceeași persoană păstrează aceleași caracteristici farmacocinetice pe o perioadă de mai multe luni, ceea ce permite o bună ajustare individuală a dozelor.

Principalii metaboliți plasmatici sunt 20  $\alpha$ -hidroxi-,  $\Delta$  4  $\alpha$ -pregnanolon și 5 $\alpha$ - dihidroprogesteron.

Eliminarea urinară se face în proporție de 95% sub formă de metaboliți glucuronoconjugați, în principal 3  $\alpha$ -, 5  $\beta$ -pregnandiol. Acești metaboliți plasmatici și urinari sunt similari celor găsiți în cursul secreției fiziologice a corpului luteal.

### Administrare vaginală

Progesteronul administrat pe cale vaginală este rapid absorbit prin mucoasa vaginală, fapt demonstrat de concentrația plasmatică mare a progesteronului la o oră după administrare.

După administrarea a câte 100 mg progesteron dimineata și seara, concentrația plasmatică maximă a progesteronului este atinsă în 2 - 6 ore după administrare și se menține la o valoare medie de 9,7 ng/ml timp de 24 ore.

Prin urmare, această doză medie recomandată induce concentrații plasmatică fiziologice stabile de progesteron, similare celor observate în timpul fazei luteale a unui ciclu menstrual ovulator normal. Micile variații interindividuale ale concentrațiilor plasmatică de progesteron permit obținerea efectului scontat cu o doză standard.

La doze mai mari de 200 mg progesteron pe zi, concentrațiile plasmatică de progesteron obținute sunt similare celor descrise în timpul primului trimestru de sarcină.

Concentrația plasmatică de 5 $\beta$ - pregnanolon nu este crescută.

Eliminarea urinară se face în principal sub formă de 3 $\alpha$ -, 5 $\beta$  - pregnandiol, așa cum o arată creșterea progresivă a concentrației sale (concentrație maximă de 142 ng/ml după 6 ore).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Conținutul capsulei:*

Ulei de floarea-soarelui,

Lecitină din soia.

*Capsula:*

Gelatină,

Glicerol,

Dioxid de titan (E 171),

Apă purificată.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Utrogestan 100 mg

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 15 capsule moi.

Utrogestan 200 mg

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 7 capsule moi.

Cutie cu un blister din Al/PVC a 15 capsule moi.

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 15 capsule moi.

Cutie cu 4 blistere din Al/PVC a câte 15 capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL

3, rue du Bourg l'Abbé, 75003 Paris, Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11951/2019/01

11952/2019/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019