FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Utrogestan 200 mg cápsulas vaginales blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de progesterona (micronizado)

Excipiente(s) con efecto conocido: lecitina de soja
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula vaginal blanda

Cápsulas blandas ovoides y ligeramente amarillas, que contienen una suspensión oleosa blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Utrogestan están indicados en mujeres para:
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos de técnicas de reproducción asistida (TRA).
- Prevención del parto prematuro en mujeres con un embarazo único que tienen un cuello uterino corto (cuello uterino ecográfico de segundo trimestre ≤25 mm) y/o antecedentes de parto prematuro espontáneo (ver sección 4.4)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para **la suplementación de la fase lútea durante los ciclos de técnicas de reproducción asistida** - la dosis recomendada es de 600 mg/día, repartidos en tres administraciones, una por la mañana, otra al mediodía y la tercera a la hora de acostarse. El tratamiento se inicia a más tardar el tercer día después de la extracción de ovocitos. Si se ha confirmado el embarazo, continúe el tratamiento hasta al menos la semana 7, pero no más de la semana 12 de embarazo.

Para **la prevención del parto prematuro en mujeres con un embarazo único que tienen un cuello uterino corto y/o antecedentes de parto prematuro espontáneo**, la dosis recomendada es de 200 mg por día por la noche antes de acostarse desde alrededor de la semana 20 a la semana 34 de embarazo. Para obtener información sobre la toma de decisión compartida, consulte la sección 4.4.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de este medicamento en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada
No existe un uso relevante de este medicamento en población de edad avanzada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

Vía vaginal.
Cada cápsula de este medicamento debe insertarse profundamente en la vagina.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Ictericia,
- Disfunción hepática grave,
- Sangrado vaginal no diagnosticado,
- Carcinoma mamario o del tracto genital,
- Tromboflebitis,
- Trastornos tromboembólicos,
- Hemorragia cerebral,
- Porfiria,
- Aborto perdido,
- Rotura prematura de membranas (PPROM) (ver Sección 4.4),
- Alergia a los cacahuetes o la soja (ver Sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- Se debe realizar un examen médico completo antes de iniciar y periódicamente durante el tratamiento.
- Este medicamento no es adecuado como anticonceptivo.
- En casos raros, el uso de progesterona micronizada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede conducir al desarrollo de colestasis gravídica o enfermedad hepática hepatocelular.
- El tratamiento debe interrumpirse ante el diagnóstico de un aborto retenido

Precauciones:

- Siempre se debe investigar cualquier sangrado vaginal.

Advertencia específica para la suplementación de la fase lútea durante los ciclos de técnicas de reproducción asistida*:*

- Este medicamento sólo debe utilizarse durante los tres primeros meses de embarazo y sólo debe administrarse por vía vaginal.

Precauciones específicas para la prevención del parto prematuro en mujeres con embarazo único que tienen un cuello uterino corto y/o antecedentes de parto prematuro espontáneo:
Antes de iniciar el tratamiento:

- Los riesgos y beneficios de las opciones disponibles deben discutirse con el paciente. El médico y el paciente deben tomar una decisión compartida sobre qué tratamiento es el más adecuado (ver sección 5.1).
- Debe excluirse la rotura prematura de membranas (PPROM por sus siglas en inglés) (ver sección 4.3). En caso de rotura de membranas durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Utrogestan contiene lecitina de soja y puede provocar reacciones de hipersensibilidad (urticaria y shock anafiláctico en pacientes hipersensibles). Dado que existe una posible relación entre la alergia a la soja y la alergia al cacahuete, los pacientes con alergia al cacahuete deben evitar el uso de Utrogestan (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento puede interferir con los efectos de la bromocriptina y puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina. Este medicamento puede afectar a los resultados de las pruebas de laboratorio de las funciones hepática y/o endocrina.

Los medicamentos con rifamicina y los agentes antibacterianos aceleran el metabolismo de este medicamento.

El metabolismo de la progesterona por microsomas hepáticos humanos fue inhibido por ketoconazol (IC_{50} <0,1 μM). El ketoconazol es un inhibidor conocido del citocromo P450 3A4. Por lo tanto, estos datos sugieren que el ketoconazol puede aumentar la biodisponibilidad de la progesterona. Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos in vitro.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La progesterona natural puede administrarse por vía oral, vaginal o intramuscular para tratar la deficiencia de la fase lútea hasta al menos la semana 7 de embarazo y no más tarde de la semana 12 de embarazo. La progesterona natural también se puede administrar por vía vaginal para la prevención del parto prematuro, desde la semana 20 de embarazo hasta la semana 34 de embarazo.

Embarazo
No se ha encontrado asociación entre el uso materno de progesterona natural al inicio del embarazo y malformaciones fetales.

Lactancia
Este medicamento no está indicado durante la lactancia.
Se han identificado cantidades detectables de progesterona en la leche materna.

Fertilidad
Dado que este medicamento está indicado para ayudar a la deficiencia lútea en mujeres subfértiles o infértiles, no se conocen efectos nocivos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se ha observado intolerancia local (ardor, picazón o flujo grasiento) en estudios clínicos y se ha informado en publicaciones, pero la incidencia es extremadamente rara.

Cuando se usa según las recomendaciones, puede presentarse fatiga o mareos transitorios entre 1 y 3 horas después de tomar el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización:

La información proporcionada a continuación se basa en una amplia experiencia post comercialización de la administración vaginal de progesterona.

Los efectos adversos se han clasificado bajo títulos de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

<1/1.000); muy raroa (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal Flujo vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio administrativo	Sensación de quemazón

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, mareos, euforia o dismenorrea. El tratamiento es de observación y, si es necesario, se deben proporcionar medidas sintomáticas y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos, código ATC: G03DA04.

Mecanismo de acción
Suplementación de la fase lútea durante TRA:
La progesterona es un progestágeno natural, la principal hormona y la hormona más importante del cuerpo lúteo y la placenta. Actúa sobre el endometrio convirtiendo la fase proliferativa en fase secretora. Este medicamento tiene todas las propiedades de la progesterona endógena con inducción de un endometrio secretor completo y, en particular, efectos gestagénicos, antiestrogénicos, ligeramente antiandrogénicos y antialdosteronémicos.

Prevención del parto prematuro
La progesterona es importante durante el embarazo para mantener la inactividad uterina al limitar la producción de prostaglandinas estimuladoras responsables de las contracciones uterinas. La progesterona también limita la liberación de metaloproteinasas de matriz que pueden causar borramiento y ablandamiento del cuello uterino al inhibir la expresión de genes de proteínas asociadas a la contracción (canales iónicos, receptores de oxitocina y prostaglandina y uniones comunicantes) dentro del miometrio.

Aunque los niveles de progesterona en la circulación materna no cambian significativamente en las semanas previas al parto, el inicio del parto a término y prematuro se asocia con una retirada funcional de la actividad de la progesterona a nivel del útero.

Estudios clínicos de eficacia/seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un metanálisis de datos de participantes individuales de ensayos controlados aleatorios (EPPPIC 2021) concluyó que la progesterona vaginal redujo el parto antes de las 34 semanas de gestación en embarazos únicos de alto riesgo. Los ensayos en embarazos únicos incluyeron principalmente a mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo cuello uterino corto. El parto prematuro antes de las 34 semanas se redujo en las mujeres que recibieron progesterona vaginal (nueve ensayos, 3769 mujeres; riesgo relativo [RR] 0,78, IC del 95%: 0,68–0,90). Dado el aumento del riesgo subyacente, la reducción del riesgo absoluto fue mayor para las mujeres con cuello uterino corto, por lo que el tratamiento podría ser más útil para estas mujeres. La decisión compartida en mujeres con embarazos únicos de alto riesgo debe discutirse según el riesgo individual, los beneficios potenciales, los daños y los aspectos prácticos de la intervención. El tratamiento con un progestágeno de embarazos multifetales no seleccionados no ha sido apoyado por la evidencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de diferentes dosis (p. ej., 300 mg frente a 600 mg) de progesterona administrada en la vagina no es lineal. Las concentraciones sistémicas de progesterona son las mismas con diferentes dosis, debido a los procesos farmacocinéticos locales, como la difusión pasiva directa o el transporte a través de la circulación sanguínea local o la circulación linfática, por lo que la progesterona se transportará desde la vagina hasta el útero.

Absorción
La progesterona micronizada administrada en la vagina se absorberá rápidamente y en concentraciones estables en plasma (4 a 12 ng/ml dependiendo de la dosis diaria) y se logra una Cmax promedio alrededor de las 8 horas con menos fluctuación individual en comparación con el medicamento administrado por vía oral.

Con una dosis diaria de progesterona de 600 mg administrada en la vagina, la concentración de progesterona en plasma se mantuvo estable a lo largo de los tiempos de administración, de modo que la concentración media más alta fue de 11,63 ng/ml.

Distribución
La progesterona micronizada administrada en la vagina pasa por el primer ciclo metabólico en el útero, cuando la progesterona se distribuye de forma primaria o selectivamente en el útero, provocando niveles hormonales más altos en el útero y los tejidos cercanos.

La progesterona se transporta a través de la linfa y los vasos sanguíneos y aproximadamente el 96 %-99 % se une a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina sérica (50 %-54 %) y la transcortina (43 %-48 %).

Eliminación
Al administrar progesterona en la vagina, se puede evitar el metabolismo de primer paso en el hígado, lo que permite que las concentraciones en plasma se mantengan más altas durante más tiempo.

El 95% de la progesterona se elimina de la orina como metabolitos glucuro-conjugados, principalmente como 3 α, 5 β–pregnanediol (pregnandiol).

Biotransformación

La progesterona se metaboliza en el hígado.

La progesterona oral se excreta a través de la vesícula biliar y los riñones, con una vida media de 5 a 95 minutos. Es detectable en la orina después de 24 horas y una pequeña cantidad (8 - 17%) se excreta en las heces.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la administración vaginal, los niveles observables de pregnanolona y 5α-dihidroprogesterona son muy bajos debido a la falta de metabolismo de primer paso.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:
Aceite de girasol, refinado
Lecitina de soja

Cubierta de la cápsula:
Gelatina
Glicerol
Dióxido de titanio (E171)
Agua, purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se suministra en blisters de PVC/Aluminio contenidos en cajas de cartón.
Tamaños de envase: Blíster que contiene 15, 21, 45 o 90 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, International Financial Services Centre
Dublin 1
D01 A9N3
Irlanda

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio/2022
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios