

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Utrogestan 200 mg capsule molli vaginali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 200 mg progesterone (micronizzato)

Eccipienti con effetti noti: lecitina di soia

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle vaginali.

Capsule molli ovoidali e leggermente gialle, contenenti una sospensione oleosa biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Utrogestan è indicato nelle donne per:

- Supplemento nella fase luteinica durante i cicli di tecniche di riproduzione assistita (ART).
- Prevenzione del parto pretermine nelle donne con gravidanze singole con cervice corta (cervice ecografica di metà trimestre ≤ 25 mm) e/o una storia di parto pretermine spontaneo (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per **supplemento nella fase luteinica durante i cicli di Tecniche di Riproduzione Assistita** - la dose giornaliera raccomandata è di 600 mg/giorno, somministrata in tre distinte dosi, una al mattino, uno a mezzogiorno e la terza prima di coricarsi. Il trattamento inizia non oltre il terzo giorno dopo il prelievo degli ovociti. Se la gravidanza è stata confermata, continuare il trattamento almeno fino alla 7^a settimana, ma non oltre la 12^a settimana di gravidanza.

Per **prevenzione del parto pretermine nelle donne con gravidanze singole con cervice corta e/o una storia di parto pretermine spontaneo**, la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg/giorno la sera prima di coricarsi dalla 20^{esima} settimana alla 34^{esima} settimana di gravidanza circa. Per informazioni sul processo decisionale condiviso, vedere la sezione 4.4.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Utrogestan nella popolazione pediatrica.

Pazienti anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Utrogestan negli anziani.

Metodo di somministrazione:

Vaginale

Ciascuna capsula di Utrogestan deve essere inserita in profondità nella vagina.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ittero
- Grave disfunzione epatica,
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato,
- Carcinoma mammario o del tratto genitale
- Tromboflebite,
- Disturbi tromboembolici,
- Emorragia cerebrale,
- Porfiria,
- Aborto mancato,
- Rottura prematura delle membrane (PPROM) (vedere paragrafo 4.4),
- Allergia alle arachidi o alla soia (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze:

- Deve essere eseguita una visita medica completa prima di iniziare e regolarmente durante il trattamento.
- Utrogestan non è adatto come contraccettivo.
- In rari casi, l'uso di progesterone micronizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può portare allo sviluppo di colestasi gravidica o malattia epatica epatocellulare.
- Il trattamento deve essere interrotto dopo la diagnosi di un aborto mancato.

Precauzioni:

- Qualsiasi sanguinamento vaginale dovrebbe essere sempre indagato.

Avvertenza specifica per l'integrazione della fase luteale durante i cicli di Tecniche di Riproduzione Assistita:

- Utrogestan deve essere utilizzato solo durante i primi tre mesi di gravidanza e deve essere somministrato solo per via vaginale.

Precauzioni specifiche per la prevenzione del parto pretermine nelle donne con una gravidanza singola che hanno una cervice corta e/o una storia di parto pretermine spontaneo:

Prima di iniziare il trattamento:

- I rischi e i benefici delle opzioni disponibili dovrebbero essere discussi con il paziente. Il medico ed il paziente devono prendere una decisione condivisa su quale trattamento sia più adatto (vedere paragrafo 5.1).
- La rottura prematura delle membrane (PPROM) dovrebbe essere esclusa (vedere paragrafo 4.3). Qualora si verificasse la rottura delle membrane durante il trattamento, l'ulteriore trattamento con Utrogestan deve essere interrotto.

Utrogestan contiene lecitina di soia e può causare reazioni di ipersensibilità (shock orticarioide e anafilattico in pazienti ipersensibili). Poiché esiste una possibile relazione tra allergia alla soia e allergia alle arachidi, i pazienti con allergia alle arachidi devono evitare di usare Utrogestan (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Utrogestan può interferire con gli effetti della bromocriptina e può aumentare la concentrazione plasmatica della ciclosporina. Utrogestan può influenzare i risultati degli esami di laboratorio delle funzioni epatiche e/o endocrine.

Il metabolismo di Utrogestan è accelerato dai medicinali a base di rifamicina (come la rifampicina) e dagli agenti antibatterici.

Il metabolismo del progesterone da parte dei microsomi epatici umani è stato inibito dal ketoconazolo ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Il ketoconazolo è un noto inibitore del citocromo P450 3A4. Questi dati suggeriscono quindi che il ketoconazolo può aumentare la biodisponibilità del progesterone. La rilevanza clinica dei risultati in vitro è sconosciuta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il progesterone naturale può essere somministrato per via orale, vaginale o intramuscolare per trattare il deficit della fase luteale almeno fino alla 7^a settimana di gravidanza e non oltre la 12^a settimana di gravidanza. Il progesterone naturale può essere somministrato anche per via vaginale per la prevenzione del parto pretermine, dalla 20^a settimana alla 34^a settimana di gravidanza.

Gravidanza

Non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso materno del progesterone naturale all'inizio della gravidanza e le malformazioni fetali.

Allattamento

Utrogestan non è indicato durante l'allattamento.

Quantità rilevabili di progesterone entrano nel latte materno.

Fertilità

Poiché questo medicinale è indicato per supportare il deficit luteale nelle donne subfertili o infertili, non sono noti effetti nocivi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Utrogestan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Intolleranza locale (bruciore, prurito o secrezione oleosa) è stata osservata negli studi clinici ed è stata riportata nelle pubblicazioni, ma l'incidenza è estremamente rara.

Se usato come raccomandato, possono verificarsi affaticamento transitorio o capogiri entro 1-3 ore dall'assunzione del medicinale.

Segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione

Le informazioni fornite di seguito si basano su una vasta esperienza post-marketing dalla somministrazione vaginale di progesterone.

Gli effetti avversi sono stati classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da

≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

System organ class (SOC)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Disordini della pelle e del tessuto sottocutaneo	Prurito
Disordini dell'apparato riproduttivo e mammario	Emorragia vaginale Scarico vaginale
Disordini generali e condizioni del sito somministrazione	Sensazione di bruciore

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio possono includere sonnolenza, vertigini, euforia o dismenorrea. Il trattamento consiste nell'osservazione e, se necessario, devono essere fornite misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema genito-urinario e ormoni sessuali: progestinici, codice ATC: G03DA04

Meccanismo d'azione

Integrazione della fase luteale durante ART:

Il progesterone è un progesterone naturale, l'ormone principale e l'ormone più importante del corpo luteo e della placenta. Agisce sull'endometrio convertendo la fase proliferante in fase secretoria. Utrogestan ha tutte le proprietà del progesterone endogeno con induzione di un endometrio secretorio completo ed in particolare effetti gestageni, antiestrogenici, leggermente antiandrogeni e antialdosteronici.

Prevenzione del parto pretermine

Il progesterone è importante durante la gravidanza per mantenere la quiescenza uterina limitando la produzione di prostaglandine stimolanti responsabili delle contrazioni uterine. Il progesterone limita anche il rilascio di metalloproteinasi della matrice che possono causare la cancellazione e l'ammorbidimento cervicale inibendo l'espressione dei geni proteici associati alla contrazione (canali ionici, recettori dell'ossitocina e della prostaglandina e giunzioni gap) all'interno del miometrio. Sebbene i livelli di progesterone nella circolazione materna non cambino significativamente nelle settimane precedenti il travaglio, l'inizio del travaglio a termine e pretermine è associato ad una sospensione funzionale dell'attività del progesterone a livello dell'utero.

Studi di efficacia/sicurezza clinica

Una meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti da studi randomizzati controllati (EPPPIC 2021) ha concluso che il progesterone vaginale ha ridotto la nascita prima delle 34 settimane di gestazione nelle gravidanze singole ad alto rischio. Le sperimentazioni nelle gravidanze singole includevano principalmente donne con precedente parto pretermine spontaneo o cervice corta. La nascita pretermine prima delle 34 settimane è stata ridotta in tali donne che hanno ricevuto progesterone vaginale (nove studi, 3769 donne; rischio relativo [RR] 0,78, IC 95% 0,68–0,90). Dato l'aumento del rischio sottostante, la riduzione del rischio assoluto era maggiore per le donne con una cervice corta, quindi il trattamento potrebbe essere più utile per queste donne. Il processo decisionale condiviso con la donna con gravidanze singole ad alto rischio dovrebbe discutere il rischio individuale, i potenziali benefici, i danni e gli aspetti pratici dell'intervento. Il trattamento di gravidanze multifetali non selezionate con un progestinico non è stato supportato dall'evidenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di diversi dosaggi (es. 300 mg vs. 600 mg) di progesterone somministrato in vagina non è lineare. Le concentrazioni sistemiche di progesterone sono le stesse con dosaggi diversi, a causa di processi farmacocinetici locali, come la diffusione passiva diretta o il trasporto attraverso la circolazione sanguigna locale o la circolazione linfatica, a causa dei quali il progesterone verrà trasportato dalla vagina all'utero.

Assorbimento

Il progesterone micronizzato somministrato nella vagina viene assorbito rapidamente e si raggiungono concentrazioni plasmatiche stabili (4 – 12 ng/ml a seconda della dose giornaliera) e una Cmax media intorno alle 8 ore con una fluttuazione individuale minore rispetto al medicinale assunto per via orale.

Con una dose giornaliera di 600 mg di progesterone somministrata nella vagina, la concentrazione di progesterone nel plasma è rimasta stabile durante i tempi di somministrazione, così che la più alta concentrazione media era di 11,63 ng/ml.

Distribuzione

Il progesterone micronizzato somministrato nella vagina subisce il primo ciclo metabolico nell'utero, quando il progesterone si distribuisce principalmente o selettivamente nell'utero, causando livelli ormonali più elevati nell'utero e nei tessuti vicini.

Il progesterone viene trasportato attraverso la linfa e i vasi sanguigni e circa il 96%-99% si lega alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica (50%-54%) e alla transcortina (43%-48%).

Eliminazione

Somministrando il progesterone nella vagina, è possibile evitare il metabolismo di primo passaggio nel fegato, il che consente alle concentrazioni plasmatiche di rimanere più elevate più a lungo.

Il 95% del progesterone viene eliminato dalle urine come metaboliti coniugati con glicurone, principalmente come 3 α , 5 β -pregnandiolo (pregnandiolo).

Biotrasformazione

Il progesterone è metabolizzato dal fegato.

Il progesterone orale viene escreto attraverso la cistifellea e i reni, con un'emivita di 5-95 minuti. È rilevabile nelle urine dopo 24 ore e una piccola quantità (8 - 17%) viene secreta nelle feci.

Dopo somministrazione vaginale, i livelli osservabili di pregnanolone e 5 α -diidroprogesterone sono molto bassi, a causa della mancanza del metabolismo di primo passaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia e tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Olio di girasole, raffinato

Lecitina di soia

Capsula:

Gelatina

Glicerolo

Biossido di titanio (E171)

Acqua, purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è fornito in blister di PVC/Alluminio contenuti in scatole di cartone.

Confezioni: blister da 15, 21, 45 o 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, IFSC
Dublin 1, D01 A9N3
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
050211010 - "200 MG CAPSULE MOLLI VAGINALI" 15 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

050211022 - "200 MG CAPSULE MOLLI VAGINALI" 21 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

050211034 - "200 MG CAPSULE MOLLI VAGINALI" 45 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

050211046 - "200 MG CAPSULE MOLLI VAGINALI" 90 CAPSULE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 2023

Data del rinnovo più recente: 25 Marzo 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11/2024