UTROGESTAN
(progesterona natural micronizada)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Cápsula de Gelatina Mole
100 e 200 mg

BESINS HEALTHCARE
By your side, for life

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

UTROGESTAN®

progesterona natural micronizada

APRESENTAÇÕES

Cápsulas gelatinosas moles – progesterona micronizada 100 mg – embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas gelatinosas moles – progesterona micronizada 200 mg – embalagem com 14 ou 42 cápsulas.

VIA ORAL / VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa de 100 mg contém:

progesterona micronizada.....100 mg

Excipientes: óleo de amendoim, lecitina de soja. Componentes da cápsula: gelatina, glicerol, dióxido de titânio.

Cada cápsula gelatinosa de 200 mg contém:

Progesterona micronizada.....200 mg

Excipientes: óleo de amendoim, lecitina de soja. Componentes da cápsula: gelatina, glicerol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Via oral

Utrogestan® é indicado para o tratamento de:

• Distúrbios da ovulação relacionados à deficiência de progesterona, como dor e outras alterações do ciclo menstrual, amenorreia secundária e alterações benignas da mama;

• Insuficiência lútea;

• Estados de deficiência de progesterona, na pré-menopausa e na reposição hormonal da menopausa como complemento à terapia com estrogênio.

Via vaginal

Utrogestan® é indicado para:

• Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos);

• Suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização in vitro ou ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides);

• Suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou infertilidade primária ou secundária devido à anovulação;

• Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea durante o primeiro trimestre.

Em todas as indicações a via vaginal pode ser utilizada para substituir a via oral, em casos de eventos adversos da progesterona (sonolência ou sensação de vertigem após a absorção oral).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A progesterona está disponível há mais de 50 anos desde que foi sintetizada e comercializada pela primeira vez. Ela tem sido utilizada no tratamento de vários distúrbios ginecológicos, como hiperplasia endometrial, disfunção do ciclo menstrual, fase lútea inadequada, síndrome pré-menstrual e síndrome da menopausa.

Um estudo[1] comparativo dos níveis séricos de progesterona micronizada entre a administração oral e vaginal foi realizado em sessenta voluntárias. As voluntárias foram divididas em dois grupos para receber a droga, um por via oral e outro por via vaginal. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa nas características gerais basais entre estes dois grupos. As análises sanguíneas dos níveis de estrogênio e de progesterona foram realizadas em todas as voluntárias antes e após a administração da droga. Os dados recolhidos a partir da experiência revelaram que os níveis séricos de progesterona atingidos pela administração oral (5,06 + / - 2,95 ng/ml) diferem significativamente (p <0,001) daqueles atingidos pela administração vaginal (8,26 + / - 4,09 ng/ml). Os dados também revelaram que os níveis séricos de progesterona, na administração oral de um grupo (4,23 + / - 2,68 ng/ml) não diferiram significativamente (p = 0,925) do outro grupo (4,15 + / - 3,40 ng/ml) quando o nível sérico de estrogênio foi inferior a 30 pg/ml. Por outro lado, quando o nível sérico de estrogênio foi de pelo menos 30 pg/ml, houve uma diferença significativa (p <0,005) dos níveis séricos de progesterona entre estes dois grupos (6,32 + / - 2,99 ng/ml para a via oral e 9,76 + / - 3,23 ng/ml para a via vaginal). [1]

Em outro estudo[2], que envolveu oito mulheres com ciclos menstruais com três meses de intervalo e com suspeita de síndrome de ovário policístico, o uso da progesterona natural micronizada de 100 mg pela manhã e 200 mg a noite por um período de sete dias induziu fluxo menstrual adequado e não alterou significativamente os níveis basais androgênicos e de 17-hidroprogesterona.

Referências bibliográficas:

1. Choavaratana R, Manoch D. Efficacy of Oral Micronized Progesterone When Applied Via Vaginal Route. J. Med. Assoc. Thai 2004; 87(5): 455-8.

2. Woods, Kelie S, et al. Effect of Oral Micronized Progesterone on Androgen Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Obstetrics and Gynecology, 1995; 38(4): 902-914.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Progesterona (G03DA04: sistema urogenital e hormônios sexuais).

Farmacodinâmica

As propriedades de **Utrogestan®** são similares às da progesterona endógena natural de modo especial: efeitos de gestágeno, antiestrogênio e antiandrogênio leve e antialdosterona.

Farmacocinética

Via oral

Absorção

A progesterona micronizada é absorvida no trato gastrointestinal.

Os níveis de progesterona sanguínea aumentam a partir da primeira hora e picos plasmáticos são obtidos em uma a três horas após a administração.

Estudos farmacocinéticos realizados em voluntários demonstraram que, após a ingestão simultânea de duas cápsulas de 100 mg de **Utrogestan®**, níveis médios plasmáticos de progesterona aumentaram de 0,13 ng/ml para 4,25 ng/ml após uma hora, para 11,75 ng/ml em duas horas, para 8,37 ng/ml em quatro horas, para 2 ng/ml em seis horas e para 1,64 ng/ml em oito horas.

De acordo com o tempo de distribuição do hormônio para os tecidos, a dosagem diária deveria ser dividida em duas doses com um intervalo de doze horas, para manter níveis efetivos e estáveis nas vinte e quatro horas do dia.

Há variações consideráveis entre indivíduos, ainda que um mesmo sujeito conserve as mesmas características farmacocinéticas durante um período de alguns meses, permitindo um bom ajuste de dosagem individual.

Metabolismo

Os metabólitos plasmáticos principais são 20-hidroxi, 4-pregnenolona e 5-di hidroprogesterona.

Na urina, 95% do produto é eliminado na forma de seus metabólitos glicuroconjugados incluindo o metabólito principal 3,5-pregnanodiol (pregnandiol). Os metabólitos plasmáticos e urinários são idênticos àqueles encontrados durante a secreção fisiológica do corpo lúteo ovariano.

Via vaginal

Absorção

Após inserção vaginal, a progesterona é rapidamente absorvida pela mucosa vaginal, como mostrado pelo aumento nos níveis da progesterona plasmática a partir da primeira hora após a administração.

Concentrações de pico de progesterona plasmática são alcançadas em duas a seis horas após aplicação e são obtidas concentrações médias durante 24 horas de 0,97 ng/mL após administração de 100 mg pela manhã e pela noite.

Esta dosagem média recomendada, consequentemente, induz concentrações plasmáticas fisiológicas estáveis de progesterona, similares àquelas observadas durante a fase lútea de um ciclo menstrual ovulatório normal. Pequenas variações nos níveis de progesterona entre indivíduos tornam possível predizer o efeito obtido com uma dose padrão.

Nas doses superiores a 200 mg por dia, são obtidas concentrações de progesterona similares às descritas durante o primeiro trimestre de gravidez.

Metabolismo

A concentração plasmática de 5-pregnenolona não é aumentada.

A eliminação urinária é feita principalmente na forma de 3,5-pregnanodiol (pregnandiol) como mostrado pelo aumento progressivo em sua concentração (para uma concentração de pico de 142 ng/ml em seis horas).

Dados de segurança pré-clínica

Os dados provenientes de estudos pré-clínicos de segurança e toxicidade não revelaram qualquer risco para os humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Câncer de mama ou dos órgãos genitais
- Sangramento genital não diagnosticado
- Acidente vascular cerebral
- Doenças do fígado
- Aborto incompleto
- Câncer do fígado
- Doenças tromboembólicas
- Tromboflebite (formação ou presença de um coágulo sanguíneo)
- Porfiria
- Hipersensibilidade e/ou alergia a qualquer um dos componentes da fórmula

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• Este medicamento não trata todas as causas de aborto espontâneo precoce e, particularmente, não tem ação sobre abortos provenientes de transtornos genéticos (que correspondem a mais da metade das causas de aborto).

• O tratamento com **Utrogestan®**, por recomendação, não é um contraceptivo.

• Monitorar pacientes que apresentem alguma condição que possa ser agravada pela retenção de líquidos (distúrbios cardíacos ou renais), epilepsia, depressão, diabetes, cisto ovariano, disfunção hepática, asma brônquica, intolerância a glicose ou enxaqueca.

• Não é recomendável dirigir ou operar máquinas após a administração deste medicamento.

• A ingestão concomitante do medicamento com alimentos pode aumentar a biodisponibilidade da progesterona. **Utrogestan®** não deve ser administrado com alimentos.

Uso na gestação

Categoria de risco gestacional: A.

Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• O efeito da progesterona pode ser diminuído pelo uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, hidantoína ou rifampicina.

• **Utrogestan®** pode aumentar os efeitos dos betabloqueadores, teofilina ou ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Utrogestan® deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), em sua embalagem original, protegido da luz e umidade.

Prazo de validade

36 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado dentro do prazo de validade estipulado.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

• **Utrogestan®** 100 mg: cápsula de gelatina mole circular, levemente amarela contendo uma suspensão esbranquiçada oleaginosa.

• **Utrogestan®** 200 mg: cápsula de gelatina mole oval, levemente amarela contendo uma suspensão esbranquiçada oleaginosa.

Característica organoléptica

Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral

Recomenda-se que a administração seja feita com um copo d'água, longe das refeições (com o estômago vazio), preferencialmente à noite, antes de dormir.

• Na insuficiência de progesterona, a dose média é de 200 a 300 mg de progesterona micronizada por dia.

• Na insuficiência lútea (síndrome pré-menstrual, doença mamária benigna, menstruação irregular e pré-menopausa) o regime de tratamento usual é de 10 dias por ciclo, habitualmente do 16º ao 25º dia, devendo ser usados 200 a 300 mg por dia, do seguinte modo:

* 200 mg em dose única antes de dormir;

* 300 mg divididos em duas doses, 100 mg duas horas após o desjejum e 200 mg à noite, ao deitar-se.

• Em terapia de reposição hormonal para menopausa**,** a terapia estrogênica isolada não é recomendada pelo maior risco de hiperplasia endometrial (proliferação benigna do endométrio no útero). Consequentemente, a progesterona é combinada em dose de 100 a 200 mg por dia, da seguinte forma:

* dose única de 100 mg à noite antes de dormir, de 25 a 30 dias por mês (neste caso, a maioria das pacientes pode não apresentar sangramento) ou;

* divididos em duas doses de 100 mg, 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento ou;

* dose única de 200 mg à noite, antes de dormir, de 12 a 14 dias por mês, ou nas últimas duas semanas de cada sequência do tratamento.

Na dose de 200 mg é comum observar um sangramento de privação após o uso da progesterona.

Em todas as indicações, a via vaginal pode ser utilizada, nas mesmas dosagens da via oral, em casos de efeitos colaterais pelo uso da progesterona (sonolência após absorção oral).

Via vaginal

Cada cápsula gelatinosa deve ser introduzida profundamente na vagina.

• Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação de oócitos).

O regime de tratamento (como um complemento para a terapia adequada de estrogênio) é o seguinte:

* 200 mg de progesterona micronizada do 15º ao 25º dia do ciclo, em uma única dose ou divididos em duas doses de 100 mg e, em seguida;

* A partir do 26º dia do ciclo ou no caso de gravidez, esta dose pode ser elevada para o máximo de 600 mg por dia divididos em 3 doses.

Esta dosagem deverá ser continuada até o 60º dia e, portanto, não deve ser administrada após a 12ª semana de gravidez.

• Suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização *in vitro* ou ICSI.

A dosagem recomendada é de 600 a 800 mg por dia, divididos em três ou quatro doses (a cada 6h ou 8h), iniciados no dia da captação ou no dia da transferência, até a 12ª semana de gravidez.

• Suplementação da fase lútea durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou infertilidade primária ou secundária particularmente devido à anovulação.

A dosagem recomendada é de 200 a 300 mg por dia, divididos em duas doses, a partir do 16º dia do ciclo, durante 10 dias.

O tratamento será rapidamente reiniciado se a menstruação não ocorrer novamente e, sendo diagnosticada uma gravidez, até a 12ª semana desta.

• Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto devido à insuficiência lútea.

A dose recomendada é de 200 a 400 mg por dia divididos em duas doses até a 12ª semana de gravidez.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (> 1/10): fadiga, edema, dor de cabeça, alterações no peso, alterações no apetite (diminuição ou perda), metrorragia (sangramento vaginal intenso), inchaço abdominal e período menstrual irregular. Sonolência pode ocorrer de 1 a 3 horas após a ingestão deste produto. Nesse caso, a dose por ingestão deve ser reduzida ou readaptada (por exemplo, para uma dose diária de 200 mg, tomar os 200 mg em única ingestão ao dormir, longe das refeições), ou a via vaginal deve ser utilizada.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): irritabilidade. Tontura pode ocorrer de 1 a 3 horas após a ingestão deste produto. Nesse caso, a dose por ingestão deve ser reduzida ou readaptada (por exemplo, para uma dose diária de 200 mg, tomar os 200 mg em única ingestão ao dormir, longe das refeições), ou a via vaginal deve ser utilizada.

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): náuseas, hepatite, insônia, depressão, cistite, galactorreia (lactação excessiva ou inadequada), dor nas mamas, acne, aumento ou diminuição dos pelos corporais, cloasma (manchas escuras na face), dor nas costas, dor torácica, alterações visuais, dor nas pernas, e tromboflebite.
Reações alérgicas podem ocorrer devido à presença de óleo de amendoim e lecitina de soja (ex.: urticária, reação alérgica generalizada).
Estudos clínicos não relataram a ocorrência de intolerâncias locais no uso vaginal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se dispõe até o momento de dados acerca da superdose.
Em caso de superdose, recomenda-se suspender o uso, tratamento sintomático e medidas de suporte e controle das funções vitais.
Em algumas pacientes a posologia habitual pode se revelar excessiva, seja devido à persistência ou ao reaparecimento de uma secreção endógena instável de progesterona, seja por uma sensibilidade particular ao produto. Nestes casos é conveniente avaliar a necessidade de diminuir a dose e/ou modificar o ritmo da administração de **Utrogestan®**.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

FABRICANTE NEXTPHARMA – EMBALADOR BESINS MANUFACTURING BELGIUM

DIZERES LEGAIS

Registro 1.8759.0001

Produzido por:

Nextpharma Ploermel - Ploermel Cedex - França

Embalado por:

Besins Manufacturing Belgium - Drogenbos - Bélgica

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Com. Distr. Med. Ltda.

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 – Jardim Ermida I – Jundiaí – SP

CNPJ: 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/01/2024.

FABRICANTE E EMBALADOR CYNDEA PHARMA, S.L.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.8759.0001

Produzido por:

Cyndea Pharma, S.L. – Ólvega - Espanha

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Com. Distr. Med. Ltda.

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 – Jardim Ermida I – Jundiaí – SP

CNPJ: 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/01/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/04/2013	0300176/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2012	0024651/12-4	1458 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	05/11/2012	Inclusão Inicial	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 14 100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 15 100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 15
29/11/2013	1011839/13-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 14

		Texto de Bula RDC 60/12							100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 15 100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 15
18/06/2014	0483913/ 14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14
21/10/2015	0926689/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	10/04/2014	0275645/14-5	1317 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	21/07/2014	Apresentações	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30

		Texto de Bula RDC 60/12							200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
20/12/2019	3519454/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
23/04/2021	1555928/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 5, 8 e 9 VPS: 7 e 9	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42

02/06/2021	2137527/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	04/05/2021	1724934/21-1	11023 – RDC 73/2016 – NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	04/05/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
20/08/2021	3282156/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	02/08/2021	3010383/21-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	02/08/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
23/06/2022	4334009/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	23/05/2022	4194290/22-6	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	23/05/2022	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14

		Texto de Bula RDC 60/12							200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
04/04/2023	0338063/23-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	22/03/2023	0285650/23-6	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	22/03/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42
26/01/2024	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	23/10/2023	1143876/23-7	70144 – AFE – Alteração – Modificação na extensão do CNPJ da matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo nº 37/2007 da Receita Federal do Brasil (exceto AFE Produtos para Saúde	29/12/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 14 200 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 42

					– por estabelecimento)				