



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4965

BUENOS AIRES, 22 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011844-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto UTROGESTAN / PROGESTERONA MICRONIZADA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, 100 mg; 200 mg, autorizado por el Certificado N° 40.881.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 57 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

J.

G

D.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4965¹

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 29, 31 a 38 y 40 a 47, desglosando de fojas 22 a 29, para la Especialidad Medicinal denominada UTROGESTAN / PROGESTERONA MICRONIZADA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, 100 mg; 200 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS FERRING S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.881 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011844-12-0

DISPOSICIÓN N°

4965

nc

5

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4965



FERRING
PHARMACEUTICALS

PROYECTO DE PROSPECTO

UTROGESTAN®

PROGESTERONA MICRONIZADA

Cápsulas Blandas

Industria Belga

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Cada cápsula blanda de Utrogestan 100 mg contiene:

Progesterona Micronizada	100,0 mg
Aceite de Maní	149,0 mg
Lecitina de Soja	1,0 mg
Gelatina	73,4 mg
Glicerol	30,07 mg
Dióxido de titanio	1,53 mg

Cada cápsula blanda de Utrogestan 200 mg contiene:

Progesterona Micronizada	200,00mg
Aceite de Maní	298,00 mg
Lecitina de Soja	2,00 mg
Gelatina	160,80 mg
Glicerol	95,90 mg
Dióxido de titanio	3,30 mg

Acción terapéutica

Gestágeno.

Indicaciones

- En las siguientes indicaciones se sugiere utilizar la vía oral:

Trastornos relacionados con una insuficiencia de progesterona, en particular:

- Síndrome premestrua
- Irregularidades menstruales por disovulación o anovulación
- Mastopatías benignas
- Premenopausia
- Menopausia (como complemento del tratamiento estrogénico)

4965



PROYECTO DE PROSPECTO

- Vía vaginal solamente:

1. Prevención de parto prematuro en embarazo único:

En mujeres asintomáticas con antecedentes personales de parto prematuro, la profilaxis con progesterona natural micronizada por vía vaginal ha demostrado eficacia en prevenir la recurrencia del parto prematuro ^{(1) y (2)}.

2. Utrogestan® por vía vaginal ha demostrado eficacia en la prevención del parto pretérmino en mujeres asintomáticas con cuello uterino corto determinado por ecografía transvaginal realizada entre las semanas 20 al 25 del embarazo ⁽³⁾.

Los prógestágenos no han sido asociados con la prevención del parto prematuro en mujeres **que están cursando actualmente** un embarazo múltiple o un parto prematuro o la ruptura prematura de membranas ⁽⁴⁾.

(1)- Di Renzo GC et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24 (5): 659-667.

(2)- Fonseca E B et al. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 (2) : 419-424.

(3)- Fonseca E et al. N Engl J Med 2007; 357:462-9.

(4)- Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Am J Obstet Gynecol 2012; 206 (5): 376-386.

- Se sugiere que en las siguientes indicaciones se utilice la vía vaginal, aunque también puede utilizarse la vía oral:

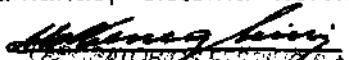
- Terapéutica de reemplazo de progesterona en el curso de los déficits completos de mujeres ovariopivas (donación de ovocitos).
- Terapéutica de reemplazo de la fase lútea durante los ciclos de fecundación in Vitro (FIV).
- Terapéutica de reemplazo de la fase lútea en el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en caso de hipofertilidad o de esterilidad primaria o secundaria, principalmente por disovulación.
- En caso de amenaza de aborto o de prevención de aborto a repetición por insuficiencia lútea, hasta la 12va semana de gestación.


La progesterona no debe utilizarse como diagnostico de embarazo.

Acción farmacológica

La progesterona tiene como característica la condición de ser lipófila y de difundirse con libertad hacia células, donde se une a los receptores de la progesterona. El receptor de progesterona es un factor de transcripción nuclear activado por un ligando que interactúa con un elemento de reacción a la progesterona en genes precondicionados para regular su expresión.

El receptor de progesterona se expresa en vías reproductoras femeninas, glándulas mamarias, sistema nervioso central e hipófisis, pero por lo general tiene una


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
M. 20050


Rubén Pelita
Aptoradoro
Laboratorios Ferring S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

distribución más limitada en los tejidos que los receptores de estrógenos u otras hormonas esteroides.

Farmacocinética

Vía oral:

- Absorción:

La progesterona micronizada es absorbida por la vía digestiva. El aumento de la progesteronemia empieza hacia la primera hora y los niveles plasmáticos más altos se observan entre una a tres horas después de la administración.

Los estudios farmacocinéticos realizados han demostrado que después de la ingestión simultánea de dos cápsulas de 100 mg, la progesteronemia pasa, término medio, de 0.13ng/ml después de la primera hora, a 11.75 ng/ml a las dos horas, a 8.37 ng/ml a las cuatro horas, a 2.0 ng/ml a las seis horas y a 1.64 ng/ml a las ocho horas.

Teniendo en cuenta el tiempo de retención tisular de la hormona, resulta necesario a fin de obtener una impregnación todo a lo largo del nictémero, repartir la posología en dos tomas espaciadas por un intervalo de doce horas.

Existen sensibles variaciones individuales, sin embargo, un mismo individuo conserva iguales características farmacocinéticas a muchos meses de distancia, lo que permite una buena adaptación individual de la posología.

- Metabolismo

Los principales metabolitos presentes en el plasma son la 20- α -hidroxi- Δ -4-pregnanolona y 5- α -dihidroprogesterona.

La eliminación urinaria se realiza en aproximadamente el 95% bajo la forma de metabolitos glucuroconjugados dentro de los cuales el principal es el 3- α , 5- β -pregnenediol (pregnadiol).

Estos metabolitos plasmáticos y urinarios son idénticos a los encontrados durante el curso de la secreción fisiológica del cuerpo amarillo ovárico.

Vía vaginal:

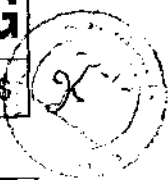
- Absorción:

Luego de la inserción vaginal, la absorción de la progesterona por la mucosa vaginal es rápida, como lo testimonia la elevación de los niveles plasmáticos de progesterona, a partir de la primera hora siguiente a la administración.

La concentración plasmática máxima de progesterona se alcanza entre las dos y seis horas posteriores a la aplicación y se mantienen a una concentración media, por encima de las 24 horas, de 9.7 ng/ml luego de la administración de 100 mg por la mañana y por la noche.

Esta posología media recomendada induce concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de progesterona, similares a las observadas durante la fase lútea y de un ciclo menstrual normo-ovulatorio. Las pequeñas variaciones interindividuales de

4965



PROYECTO DE PROSPECTO

progesterona permiten preveer, precisamente, el efecto esperado con una posología estándar.

Con las dosis superiores a 200 mg/día las concentraciones de progesterona obtenidas son comparables a las descritas durante el primer trimestre del embarazo.

- Metabolismo

En el plasma, la concentración de la 5-β-pregnanolona no muestra elevación. La eliminación urinaria se realiza principalmente bajo la forma de 3-α, 5-β-pregnanediol (pregnadiol) como lo testimonia el aumento progresivo de su concentración (hasta alcanzar una concentración máxima de alrededor de 142 ng/ml en la sexta hora posterior a la aplicación).

Posología y Modo de administración

Se deben respetar estrictamente las posologías indicadas.

Utrogestan 200 mg será utilizado cuando la dosis necesaria de progesterona micronizada es superior o igual a 200 mg por día.

Sin embargo, cualquiera que sea la vía de administración utilizada (oral o vaginal), la posología en cada administración no deberá ser mayor a 200 mg.

Vía oral:

Término medio, la posología puede variar de 200 a 300 mg de progesterona por día, repartidas en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche al acostarse.

En las insuficiencias lúteas (síndrome premenstrual, mastopatías benignas, irregularidades menstruales, premenopausia); el esquema terapéutico es de 200 a 300 mg por día administrados:

- 200 mg en una sola toma, por la noche al acostarse.
- 300 mg divididos en dos tomas

durante 10 días por ciclo, habitualmente del día 17 al 26, inclusive, de cada ciclo.

Para el tratamiento de reemplazo en la menopausia, es desaconsejable el tratamiento estrogénico aislado (riesgo de hiperplasia de endometrio); se añadirá la progesterona a razón de 200 mg por día:

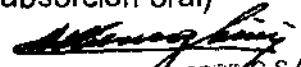
- en dos tomas de 100 mg cada una, en caso de utilizar Utrogestan 100 mg
- o en una sola toma de 200 mg a la noche al acostarse,


durante 12 a 14 días por mes, o sea, las 2 últimas semanas de cada secuencia terapéutica, seguida de una interrupción de todo tratamiento sustitutivo durante una semana, en el transcurso de la cual es habitual observar una hemorragia por privación.

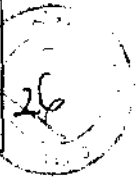
Para las indicaciones mencionadas se utilizará la vía vaginal, con las mismas posologías que la vía oral, en los casos de:

- Hepatopatías
- Efectos secundarios debidos a la progesterona (somnolencia posterior a la absorción oral)

9,


 LABORATORIO FERRING S.A.
 DIRECTOR TÉCNICO
 SR. ALEJANDRO A. MENEGHINI


 Rubén Poliza
 Apoderado
 Laboratorios Ferring S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

Vía vaginal solamente:

1. En prevención de parto prematuro, en mujeres asintomáticas con antecedentes de parto prematuro y embarazo único, se recomienda iniciar el tratamiento al comienzo del segundo trimestre del embarazo, con una dosis de 100 a 200 mg de progesterona natural micronizada, por vía vaginal, a la noche al acostarse.

2. En prevención de parto prematuro, en mujeres con cuello uterino corto y embarazo único, se debe administrar una cápsula de Utrogestan® 200 mg por vía vaginal a la noche al acostarse, entre las semanas 24 a 34 del embarazo.

Vía vaginal, eventualmente vía oral:

En el caso de la vía vaginal, la/las cápsulas deberán introducirse profundamente en la vagina.

- Tratamiento de reemplazo con progesterona en el curso de los déficits completos de mujeres ovariopivas (donación de ovocitos).

Esta posología podrá ser continuada sólo hasta la 12ª semana de gestación y no posteriormente.

Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado la posología indicada es de:

- 100 mg de progesterona los días 13 y 14 del ciclo de transferencia y luego,
- 200 mg de progesterona, repartidas en dos tomas por día, una por la mañana y otra por la noche desde el día 15 hasta el día 25 del ciclo.
- A partir del día 26 y en caso de embarazo incipiente principiante, la dosis se aumentará hasta alcanzar un máximo de 600 mg por día repartido en tres tomas. Esta posología se continuará hasta el día 60, y como máximo hasta la semana 12 de embarazo.

- Suplementación de la fase lútea en el curso de los ciclos de fertilización in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg por día, en dos o tres tomas por día, a partir del día de la inyección de Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG) hasta la 12va semana de embarazo.

- Suplementación de la fase lútea en el curso de los ciclos espontáneos o inducidos, en caso de hipofertilidad o de esterilidad primaria o secundaria, particularmente por disovulación.

La posología aconsejada es de 200 a 300 mg por día en una o dos tomas, a partir del día 17 del ciclo, durante diez días. El tratamiento será retomado rápidamente y continuado hasta la 12va semana de gestación en caso e diagnóstico de embarazo.

- Amenaza de aborto precoz o prevención de abortos o repetición por insuficiencia lútea.

La posología recomendada es de 200 a 400 mg por día en dos tomas, hasta la 12va semana de gestación y no posteriormente. Vía Vaginal:

PROYECTO DE PROSPECTO

Contraindicaciones

La alteración severa de la función hepática constituye una contraindicación para la vía oral.

Hipersensibilidad a algún componente de la fórmula, sangrado vaginal de causa no diagnosticada, enfermedad maligna conocida o sospechada del aparato genital o mamas, tromboflebitis, desórdenes tromboembólicos.

Advertencias y Precauciones

Este tratamiento, administrado en las condiciones descritas, no es contraceptivo. Cuando se inicia la secuencia de tratamiento al inicio del mes, especialmente antes del día 15 del ciclo, puede acortarse el ciclo o producirse sangrados. La cápsula debe introducirse profundamente en la vagina.- En caso de hemorragia uterina, no prescribir este medicamento sin haber determinado la causa, particularmente mediante examen médico del endometrio; dados los riesgos tromboembólico y metabólico, que no pueden descartarse por completo, el tratamiento con este medicamento debe interrumpirse en los siguientes casos: trastornos oculares como pérdida de visión, diplopía, lesión vascular de la retina; accidentes tromboembólicos venosos o trombóticos de cualquier índole; cefaleas importantes. En caso de antecedentes de tromboflebitis, la paciente deberá seguir un control estricto. En caso de aparición de amenorrea interterapéutica, comprobar que no se trate de un embarazo.

Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces responden a trastornos genéticos. Además, los abortos precoces pueden ser provocados por fenómenos infecciosos o trastornos mecánicos; en estos casos, la administración de progesterona solo retardará la expulsión de un huevo muerto. Por lo tanto, la progesterona solo debe administrarse si la secreción de cuerpo lúteo es insuficiente.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria:

El uso de este medicamento por vía oral puede producir somnolencia y/o sensación de vértigo; la administración de las cápsulas antes de acostarse permite evitar estos inconvenientes.

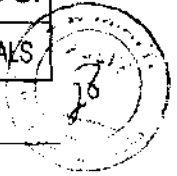
Interacciones medicamentosas

Se recomienda la administración de progesterona durante 12 días por ciclo, como mínimo, en caso de tratamiento hormonal estrogénico de la menopausia. La asociación con otros medicamentos puede aumentar el metabolismo de la progesterona, lo cual puede modificar los efectos. Por ejemplo, los inductores enzimáticos potentes, como los barbitúricos, los antiepilépticos (fenitoína), la rifampicina, la fenilbutazona, la espirolactona y la griseofulvina producen mayor metabolización a nivel hepático. Algunos antibióticos (ampicilinas, tetraciclinas) producen una variación de la flora intestinal que tiene por consecuencia un cambio del ciclo enterohepático esteroideo. Dado que estas interacciones pueden variar de un sujeto a otro, no pueden predecirse los resultados clínicos. Los progestágenos pueden provocar una disminución de la tolerancia a la glucosa y, por lo tanto, aumentar las necesidades de insulina u otros antidiabéticos en las pacientes diabéticas.

4965

FERRING

PHARMACEUTICALS



PROYECTO DE PROSPECTO

Embarazo y Lactancia

Numerosos estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre más de un millón de pacientes no dieron asociación entre progesterona y malformaciones fetales.

El uso de Utrogestan no está contraindicado en caso de embarazo, ni siquiera durante las primeras semanas.

No se ha determinado con precisión la transmisión de la progesterona a través de la leche materna; por lo tanto, se aconseja evitar su prescripción durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Sistema	Reacciones adversas frecuentes >1/100; <1/10	Reacciones adversas poco frecuentes >1/1000; 1/100
Genital	Modificación de ciclo menstrual, amenorrea, sangrado intercurrente	-
Nervioso	Cefalea	Somnolencia, sensación transitoria de vértigo
Hepatobiliar	-	Ictericia colestática, prurito, trastornos gastrointestinales

La somnolencia y/o sensación transitoria de vértigo se observan, particularmente, en caso de hipoestrogenia concomitante. La disminución de la posología o el restablecimiento de una estrogenización más elevada producen la inmediata desaparición de estos efectos, sin perjudicar el beneficio terapéutico. Cuando se inicia la secuencia de tratamiento al inicio del mes, especialmente antes del día 15 del ciclo, puede acortarse el ciclo o producirse sangrados intercurrentes. Se han constatado y asociado al uso general de progestágenos, modificaciones del ciclo menstrual, amenorrea o sangrado intercurrente.

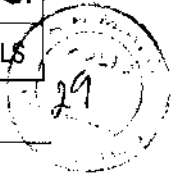
Sobredosificación

Las reacciones adversas descritas son, por lo general, producto de una sobredosis y desaparecen espontáneamente con la disminución de la posología. La posología habitual puede ser excesiva para algunas personas, dada la persistencia o reaparición de una secreción endógena inestable en progesterona, una sensibilidad particular al producto o una estradiolemia concomitante muy baja; en estos casos, es conveniente: disminuir la cantidad de dosis o administrar la progesterona a la noche, antes de acostarse, 10 días por ciclo, en caso de somnolencia o sensación transitoria de vértigo; si se acortó el ciclo o si se produjo un sangrado premenstrual (spotting), iniciar el

[Signature]
 DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD

4965

FERRING
PHARMACEUTICALS



PROYECTO DE PROSPECTO

tratamiento más avanzado el ciclo (el día 19 en lugar del día 17, por ejemplo); verificar que la estradiolemia sea suficiente en perimenopausia y en el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Presentación

Utrogestan 100 mg: Envase conteniendo 30 cápsulas blandas.

Utrogestan 200 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 42 cápsulas blandas.

Conservación

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.881

Fabricado en Bélgica, bajo licencia de:

Besins International Belgique S.A., Groot-Bijgaardenstraat 128, 1620, Drogenbos, Bélgica.

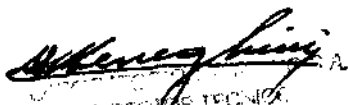
Importado y distribuido por:


Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director técnico: Alejandro A. Meneghini - Farmacéutico

Fecha de última revisión:

B,


DIRECTOR TÉCNICO
ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850


Rubén Polita
Apoderado
Laboratorios Ferring S.A.