

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROMETRIUM 100 mg capsule molli per uso orale e vaginale  
 PROMETRIUM 200 mg capsule molli per uso orale e vaginale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle da 100 mg contiene:

*Principio attivo:* Progesterone micronizzato 100 mg.

Ogni capsula molle da 200 mg contiene:

*Principio attivo:* Progesterone micronizzato 200 mg.

Per gli eccipienti vedere p. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli per uso orale e vaginale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Uso orale: Disturbi dovuti ad una insufficienza progestinica, in particolare:

- sindrome premenstruale,
- alterazioni del ciclo,
- mastopatia benigna
- premenopausa
- terapia ormonale sostitutiva della menopausa (come terapia progestinica da associare alla terapia estrogenica sostitutiva).

Uso vaginale (rappresenta un'alternativa all'uso orale):

- supplemento progestinico nella fase *luteinica* durante i cicli spontanei o indotti, in caso di ipofertilità o insufficienza ovarica primaria o secondaria.
- in caso di minaccia di aborto o nella prevenzione di aborti ripetuti dovuti ad accertata insufficienza *luteinica*, fino alla 12<sup>a</sup> settimana di amenorrea.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le posologie raccomandate devono essere assolutamente rispettate.

La dose non deve superare i 200 mg per ogni somministrazione, indipendentemente dall'indicazione e dalla via di somministrazione (orale o vaginale).

Via orale: in media per le insufficienze progestiniche, la dose giornaliera di progesterone è 200-300 mg. Si raccomanda di assumere il farmaco lontano dai pasti.

**Nella insufficienza luteinica** (sindrome premenstruale, mastopatia benigna, alterazioni del ciclo, periodo premenopausale) la dose è generalmente di 200-300 mg al giorno, per un ciclo terapeutico di 10 giorni, solitamente dal 17° al 26° giorno compreso del ciclo.

**Nella terapia ormonale sostitutiva in menopausa:** la monoterapia con gli estrogeni è sconsigliata (rischio di iperplasia endometriale). Il progesterone dovrebbe essere somministrato alla posologia di 200 mg al giorno per 12-14 giorni al mese, oppure durante le ultime due settimane di ogni ciclo terapeutico. La terapia ormonale sostitutiva deve essere interrotta per circa una settimana durante la quale potrebbe verificarsi sanguinamento vaginale.

Per queste indicazioni, la via vaginale dovrebbe essere impiegata con la stessa posologia di quella orale, nel caso di epatopatie e di eventi avversi dovuti al progesterone (sonnolenza dopo somministrazione orale).

Via vaginale: Ciascuna capsula deve essere introdotta profondamente nella vagina.

**Supplemento nella fase luteinica durante cicli spontanei o indotti**, in caso di ipofertilità o sterilità primaria o secondaria, particolarmente in caso di alterazione dell'ovulazione, la posologia raccomandata è di 200-300 mg al giorno, a partire dal 17° giorno del ciclo per 10 giorni consecutivi. Il trattamento deve essere ripetuto, appena possibile, nel caso di amenorrea e gravidanza accertata.

**Nel caso di minaccia di aborto spontaneo o prevenzione di ripetuti aborti dovuti a insufficienza luteinica:** la posologia raccomandata è 200-400 mg al giorno.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Insufficienza epatica grave, sanguinamento vaginale di natura non accertata, aborto interno o incompleto, tromboembolia in atto o pregressa, carcinoma mammario o dell'apparato genitale sospetto o accertato, tromboflebiti, emorragia cerebrale.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento è opportuno effettuare una visita generale e ginecologica approfondita (esame delle pelvi e del seno) compreso un Pap-test. Occorre porre attenzione se durante il trattamento compaiono sintomi di perdita parziale o totale della vista o sdoppiamento della visione; interrompere il trattamento ai primi sintomi di disturbi trombotici a carico dei vasi periferici, cerebrali o polmonari. Poiché il progesterone può causare un certo grado di ritenzione, devono essere tenute sotto osservazione le condizioni che potrebbero essere influenzate da questo fattore, quali: epilessia, emicrania, asma, insufficienza cardiaca o renale.

Pazienti con storia di depressione mentale, richiedono un'attenta osservazione durante il trattamento con Prometrium. Nei diabetici i progestinici possono determinare o aggravare stati di ritenzione idrica e ridurre la tolleranza al glucosio.

Il trattamento progestinico nelle pazienti in premenopausa può mascherare l'insorgenza del climaterio.

Qualora si dovesse eseguire un'esame istologico, è opportuno segnalare che la paziente è in trattamento con Prometrium.

In caso di perdite ematiche vaginali, occorre tener presenti le cause non funzionali. Nei casi di metrorragia di natura non accertata, si consigliano adeguate misure diagnostiche.

A seguito della somministrazione di progesterone si possono verificare alterazioni dei test endocrini o di funzionalità epatica.

Oltre la metà degli aborti spontanei sono dovuti a complicazioni genetiche. Inoltre, malattie infettive e disturbi di carattere "meccanico" possono indurre ad aborti prematuri. Quindi l'unico effetto della somministrazione del progesterone in questo caso sarebbe quello di ritardare l'evacuazione di un ovocita senza vita o l'interruzione di una gravidanza che non potrà essere comunque portata a termine. - L'uso del progesterone dovrebbe perciò essere limitato ai casi di insufficienza luteinica.

Il trattamento, alla posologia raccomandata per l'uso, non è contraccettivo.

#### *Limitatamente all'uso nei disturbi della menopausa in associazione a terapia estrogenica sostitutiva*

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (HRT) deve essere effettuata un'anamnesi personale e familiare completa, assieme ad una visita generale e ginecologica approfondita (compreso l'esame della pelvi e del seno), sulla base dell'anamnesi, delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza deve essere adattata individualmente. Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento. Devono essere eseguite indagini, compresa la mammografia, in conformità con i programmi di controllo attualmente in uso, modificate secondo le necessità cliniche individuali. Nelle donne trattate con terapia ormonale sostitutiva, deve essere effettuata nel tempo un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Attualmente i dati clinici disponibili (derivanti dalla valutazione dei dati emersi da cinquantuno studi epidemiologici) suggeriscono che nelle donne in postmenopausa che si sottopongono o siano sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, vi sia un aumento da lieve a moderato, della probabilità di

diagnosi di cancro mammario. Ciò può essere dovuto sia ad una diagnosi precoce nelle pazienti trattate, che ad un reale effetto della HRT, che alla combinazione di ambedue.

La probabilità di porre diagnosi di cancro mammario aumenta con la durata del trattamento e sembra ritornare al valore iniziale dopo cinque anni dalla sospensione della HRT. Il cancro mammario diagnosticato in pazienti che usino o abbiano usato recentemente HRT sembrerebbe di natura meno invasiva di quello trovato in donne non trattate.

Nelle donne di età compresa tra i cinquanta e i settanta anni, che non usano HRT, viene diagnosticato il cancro mammario a circa quarantacinque soggetti ogni mille, con un aumento legato all'età. È stato stimato che nelle donne che fanno uso di HRT per almeno cinque anni, il numero di casi supplementari di diagnosi di cancro mammario sarà tra due e dodici per ogni mille soggetti, ciò in relazione all'età in cui le pazienti iniziano il trattamento e alla durata dello stesso.

È importante che il medico discuta l'aumento di probabilità di diagnosi di cancro mammario con la paziente candidata a terapia a lungo termine, valutando in relazione ai benefici della HRT.

Dovrebbero essere strettamente controllate le pazienti con storia familiare di neoplasie e quelle che soffrono o abbiano sofferto delle patologie che seguono:

- colestasi ricorrente o prurito insistente durante la gravidanza;
- alterazioni della funzionalità epatica;
- insufficienza renale o cardiaca;
- noduli al seno o mastopatia fibrocistica;
- epilessia;
- asma;
- otosponginosi;
- diabete mellito;
- sclerosi multipla;
- lupus eritematoso sistemico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' interazione**

Il progesterone può influire sugli effetti della bromocriptina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

PROMETRIUM dovrebbe essere usato in gravidanza soltanto durante il primo trimestre e solo tramite l'uso vaginale.

PROMETRIUM non è un trattamento per l'induzione di un travaglio prematuro.

L'uso di progesterone micronizzato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può causare ittero colestatico o malattie epato-cellulari.

Il progesterone viene escreto nel latte materno per cui se ne sconsiglia l'uso durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

Poiché questo medicinale può causare sonnolenza e vertigini, è necessario essere cauti nella guida o nell'uso di veicoli.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sonnolenza e vertigini potrebbero verificarsi occasionalmente in alcuni pazienti dopo la somministrazione orale di PROMETRIUM. In questo caso, la dose dovrebbe essere ridotta o riadattata, e. g. ad es. 1 capsula da 200 mg o 2 capsule da 100 mg prima di coricarsi, per 12-14 giorni ogni ciclo.

Si può anche impiegare la somministrazione vaginale.

Altri effetti indesiderati segnalati sono stati riduzione del ciclo mestruale o metrorragie. In questi casi si consiglia di posticipare di alcuni giorni l'inizio del trattamento (per esempio, il 19° giorno del ciclo invece del 17° giorno).

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati a seguito di somministrazione di progestinici in generale: sanguinamenti intermestruali, alterazioni del flusso mestruale, amenorrea, alterazione delle secrezioni cervicali, mastodinia, variazioni di peso (aumento o diminuzione), ittero colestatico, anafilassi o reazioni di tipo anafilattoide, rash con o senza prurito, cloasma, febbre, insonnia, nervosismo, depressione, cefalea.

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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio (che può manifestarsi con sonnolenza e vertigini, riduzione del ciclo o metrorragie in seguito a somministrazione) si consiglia di interrompere la somministrazione del farmaco ed istituire una terapia sintomatica.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC: G03DA04 sistema genito-urinario e ormoni sessuali progestinici.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uso orale:

**Assorbimento:** Il progesterone micronizzato è assorbito dal tubo digerente. Il livello di progesterone nel plasma aumenta uniformemente durante la prima ora di trattamento e i valori più elevati sono stati osservati dopo 1-3 ore dalla somministrazione. Gli studi farmacocinetici eseguiti su volontari dimostrano che, dopo la somministrazione contemporanea di due capsule da 100 mg, il progesterone plasmatico aumenta fino ad un valore medio di 0.13-4.25 ng/ml dopo 1 ora, di 11.75 ng/ml dopo 2 ore, di 8.37 ng/ml dopo 4 ore, di 2.00 ng/ml dopo 6 ore e di 1.64 ng/ml dopo 8 ore. In considerazione del tempo di ritenzione di questo ormone nei tessuti, si ritiene necessario dividere la dose in due somministrazioni, intervallate di circa 12 ore, per garantire l'azione del farmaco nell'arco delle 24 ore. Sia pur con delle variazioni individuali, la stessa persona mantiene le stesse caratteristiche farmacocinetiche a distanza di molti mesi, permettendo in tal modo un buon adattamento individuale della posologia.

**Metabolismo:** Nel plasma i principali metaboliti sono 20 $\alpha$ -idrossi- $\Delta$ -4 $\alpha$ -pregnanolone e 5 $\alpha$ -diidroprogesterone. Il 95% dei metaboliti è eliminato nelle urine in forma di glucuronoconiugati, principalmente il 3 $\alpha$ -, 5 $\beta$ -pregnandiolo. I metaboliti plasmatici e urinari sono simili a quelli trovati durante la secrezione fisiologica del corpo luteo.

Via vaginale:

**Assorbimento:** Il progesterone per uso vaginale è rapidamente assorbito, raggiungendo livelli plasmatici elevati dopo 1 ora. La massima concentrazione plasmatica del progesterone è raggiunta tra le 2 e le 6 ore dopo l'applicazione e rimane ad una concentrazione media di 9.7 ng/ml dopo le 24 ore, se somministrato alla dose di 100 mg due volte al dì. Questa posologia determina delle concentrazioni plasmatiche fisiologiche di progesterone all'equilibrio simili a quelle osservate durante la fase luteinica di una normale ovulazione. Le deboli variazioni interindividuali dei livelli del progesterone permettono di anticipare le reazioni attese con una posologia standard. Con dosi superiori a 200 mg giornalieri, le concentrazioni di progesterone sono simili a quelle del primo trimestre di gravidanza.

**Metabolismo:** I livelli plasmatici dei 5 $\beta$ -pregnanolone, non aumentano. L'eliminazione urinaria è principalmente osservata in forma di 3 $\alpha$ -, 5 $\beta$ -pregnandiolo come è stato evidenziato dal progressivo aumento della sua concentrazione (142 ng/ml è la concentrazione massima dopo 6 ore).

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il progesterone è un ormone fisiologico, usato da molti anni in clinica in diverse forme farmaceutiche, ben documentato nella letteratura scientifica

Non ci sono informazioni, derivanti dai dati preclinici, di rilevante importanza per il medico che non siano già state riportate nelle altre sezioni del RCP.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Eccipienti:* olio di semi di girasole, lecitina di soia.

*Componenti della capsula:* gelatina, glicerolo, biossido di titanio.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di Validità**

Tre anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

PROMETRIUM 100 mg capsule molli per uso orale e vaginale: astuccio contenente 30 capsule.

PROMETRIUM 200 mg capsule molli per uso orale e vaginale: astuccio contenente 15 o 30 capsule

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Rottapharm S.p.A. – Galleria Unione, 5 - 20122 Milano.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PROMETRIUM 100 mg capsule molli per uso orale e vaginale 30 capsule AIC n.: 029538016

PROMETRIUM 200 mg capsule molli per uso orale e vaginale 15 capsule AIC n.: 029538028

PROMETRIUM 200 mg capsule molli per uso orale e vaginale 30 capsule AIC n.: 029538030

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2000

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco