

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Endometrin® 100 mg (progesterona)
Forma farmacéutica:	Tableta vaginal
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 7 blísteres de AL/AL con 3 tabletas vaginales cada uno y un aplicador de PE.
Titular del Registro Sanitario, país:	FERRING GMBH, Kiel, Alemania.
Fabricante, país:	QPHARMMA AB, Malmo, Suecia.
Número de Registro Sanitario:	M-17-060-G03
Fecha de Inscripción:	4 de mayo de 2017
Composición:	
Cada tableta vaginal contiene:	
Progesterona micronizada	100,0 mg
Lactosa monohidrato	100,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

ENDOMETRIN está indicado como tratamiento de soporte de fase lútea en mujeres infértiles incluidas en protocolos de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). No se modifica la indicación sino la redacción del acápito.

Contraindicaciones:

ENDOMETRIN no se debe utilizar en individuos con cualquiera de las siguientes afecciones:

- Hipersensibilidad a la progesterona o a cualquiera de los excipientes
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Aborto retenido conocido o embarazo ectópico
- Disfunción hepática severa
- Cáncer de mama o del tracto genital conocido o sospechado
- Tromboembolia arterial o venosa activa o tromboflebitis severa, o un antecedente de estos eventos
- Porfiria

Precauciones:

Se debe interrumpir ENDOMETRIN si se sospecha alguna de las siguientes afecciones:

- Infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolia arterial o venosa (tromboembolia venosa o embolia pulmonar), tromboflebitis o trombosis retiniana.

Use con precaución en pacientes disfunción hepática de leve a moderada.

Se debe observar de cerca a las pacientes con antecedentes de depresión. Considere la interrupción si los síntomas empeoran.

Debido a que la progesterona puede causar algún grado de retención de líquidos, las afecciones que pueden verse influenciadas por este factor (por ejemplo, epilepsia, migraña, asma, disfunción cardíaca o renal) requieren una observación cuidadosa.

Se ha observado una reducción en la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, en la

tolerancia a la glucosa, en una pequeña cantidad de pacientes que consumen drogas de combinación de estrógeno y progesterona. Se desconoce el mecanismo de esta reducción. Por esta razón, se debe observar con cuidado a las pacientes diabéticas mientras reciben tratamiento con progesterona.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El uso de esteroides para el sexo también puede aumentar el riesgo de lesiones vasculares retinianas. Para evitar estas últimas complicaciones, se debe tener cuidado en pacientes >35 años, en fumadoras, y en aquellas con factores de riesgo de aterosclerosis. Se debe interrumpir el uso en caso de eventos isquémicos transitorios, aparición de dolores de cabeza severos intempestivos, o deterioros en la visión relacionados con el edema papilar o hemorragia retiniana.

La interrupción abrupta de ENDOMETRIN puede ocasionar aumentos en la ansiedad, cambios de humor y sensibilidad aumentada respecto de las convulsiones.

Antes de comenzar el tratamiento con ENDOMETRIN, un médico debe evaluar a la paciente y a su compañero en busca de causas de esterilidad.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas a la droga informadas con más frecuencia durante el tratamiento con ENDOMETRIN en pacientes con FIV durante los ensayos clínicos son el dolor de cabeza, los trastornos vulvovaginales y el espasmo uterino, informados en el 1,5%; 1,5% y 1,4% de las pacientes, respectivamente.

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas a la droga principales en mujeres tratadas con ENDOMETRIN en el ensayo clínico, distribuidas por clasificación de órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas (SOC)	Común (>1/100 y < 1/10)	Poco común (>1/1000 y <1/100)	Desconocido***
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos, insomnio	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, Dolor abdominal Náuseas	Diarrea Constipación	Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Urticaria Erupción	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema reproductor y de mama	Espasmo uterino	Trastornos vulvovaginales* Micosis vaginal Trastornos de mama** Prurito genital	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico	

* Los trastornos vulvovaginales, tales como la molestia vulvovaginal, la sensación de ardor

vaginal, la descarga vaginal, la sequedad vaginal y la hemorragia vaginal, se han informado después del uso de ENDOMETRIN, con una frecuencia de informe acumulada del 1,5%.

** Los trastornos de mama, tales como el dolor en el pecho, la hinchazón en el pecho y la sensibilidad en el pecho, se han informado en el ensayo clínico como casos únicos, con una frecuencia de informe acumulada del 0,4%.

***Casos observados durante la experiencia posterior a la comercialización

Posología y método de administración:

Adultos

La dosis de ENDOMETRIN es de 100 mg administrados de manera vaginal dos o tres veces por día comenzando en la etapa de recuperación de ovocitos y continuando durante hasta 10 semanas de duración.

Para las pacientes de más de 40 años de edad, se recomienda la administración tres veces por día.

Pacientes de edad avanzada

No se han recolectado datos clínicos en pacientes de más de 65 años.

Niños

No existe experiencia en niños ya que no existe una indicación relevante para el uso de ENDOMETRIN en niños.

Uso en poblaciones especiales

No existe experiencia con el uso de ENDOMETRIN en pacientes con insuficiencia en la función hepática o renal.

Administración:

Se debe colocar ENDOMETRIN directamente dentro de la vagina mediante el aplicador proporcionado.

1. Desenvuelva el aplicador.
2. Coloque una tableta en el espacio provisto en el extremo del aplicador. La tableta debe ajustarse y no se debe caer.
3. Se puede insertar el aplicador con La tableta en la vagina mientras está parada, sentada o cuando se encuentra acostada sobre su espalda con las piernas dobladas. Con cuidado, inserte el extremo fino del aplicador muy dentro de la vagina.
4. Empuje el émbolo para liberar La tableta.
5. Retire el aplicador y enjuáguelo de manera exhaustiva en agua corriente tibia, séquelo con un pañuelo suave y conserve el aplicador para el uso posterior.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las drogas que se conoce que inducen el sistema de citocromo hepático-P450-3A4 tales como rifampicina, carbamazepina y los productos herbáceos que contienen hierba de San Juan, (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar la eliminación de la progesterona. El ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450-3A4 pueden aumentar la biodisponibilidad de la progesterona.

No se ha evaluado el efecto de los productos vaginales concomitantes sobre la exposición a la progesterona de ENDOMETRIN. No se recomienda ENDOMETRIN para el uso con otros productos vaginales (tales como productos antimicóticos) ya que puede alterar la liberación de la progesterona y la absorción de la tableta vaginal.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Las tabletas vaginales de ENDOMETRIN solamente están indicadas durante el primer trimestre del embarazo para su uso como parte de un régimen de

reproducción asistida (ART).

Todavía existen datos limitados y no concluyentes sobre el riesgo de anomalías congénitas, incluidas las anomalías congénitas en infantes masculinos o femeninos, después de la exposición intrauterina durante el embarazo.

En el ensayo pivote, la tasa de anomalías fetales después de una exposición de 10 semanas a ENDOMETRIN 100 mg tres veces por día fue del 4,5% en el grupo de ENDOMETRIN tres veces por día, un total de 7 casos de anomalías fetales (es decir, fístula esofágica, oreja derecha poco desarrollada con hipospadias, aorta pequeña/regurgitación valvular/septo desviado, deformidad de las manos, fisura palatina/labio leporino, hidrocefalia y holoprosencefalia/probóscide/polidactilia) se observaron en 404 pacientes. La tasa de anomalías fetales observadas durante el ensayo clínico es comparable con la tasa de eventos descrita en la población general, aunque la exposición total es demasiado baja como para permitir sacar conclusiones.

Durante la realización del ensayo clínico pivote, la cantidad de abortos espontáneos y embarazos ectópicos asociados con el uso de ENDOMETRIN 100 mg tres veces por día fueron del 5,4% y del 1%, respectivamente.

Lactancia

Se han identificado cantidades detectables de progesterona en la leche de las madres.

Por lo tanto, no se debe usar ENDOMETRIN durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

ENDOMETRIN tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y de operar máquinas. La progesterona puede ocasionar somnolencia y/o mareos. Por consiguiente, se aconseja precaución a las conductoras y a las usuarias de máquinas.

Sobredosis:

Altas dosis de progesterona pueden ocasionar somnolencia.

El tratamiento de la sobredosis consta de la interrupción de ENDOMETRIN, junto con el cuidado sintomático y de respaldo adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; progestágenos; derivados de pregnen-(4).

Código ATC: G03DA04.

La progesterona es un esteroide que ocurre de manera natural que secretan el ovario, la placenta y la glándula suprarrenal. En presencia del estrógeno adecuado, la progesterona transforma un endometrio proliferativo en un endometrio secretor. La progesterona es necesaria para el aumento de la recepción endometrial para el implante de un embrión. Una vez que se implanta un embrión, la progesterona actúa para conservar el embarazo.

Eficacia clínica

Las tasas de embarazo en curso y de nacimientos de bebés vivos después del refuerzo luteínico de 10 semanas con ENDOMETRIN están disponibles del ensayo clínico de fase III. Se asoció a ENDOMETRIN 100 mg dos veces por día (N = 392) con una tasa de embarazo en curso del 39,8% (IC del 95%: 34,9; 44,9) y una tasa de nacimientos de bebés vivos del 36,0% (IC del 95%: 31,2; 40,9) en pacientes que tuvieron una transferencia de embrión. Para ENDOMETRIN 100 mg tres veces por día (N = 390), las tasas de embarazo en curso y de nacimientos de bebés vivos en pacientes con transferencia de embrión fueron del 43,8% (IC del 95%: 38,9; 48,9) y del 39,5% (IC del 95%: 34,6; 44,5), respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Las concentraciones de progesterona en suero aumentaron después de la administración de las tabletas vaginales de ENDOMETRIN en 12 mujeres posmenopáusicas sanas. En la administración de dosis única, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue de 17,0 ng/mL en el grupo de ENDOMETRIN dos veces por día y de 19,8 ng/mL en el grupo de ENDOMETRIN tres veces por día.

En la administración de dosis múltiple, las concentraciones en estado estable se alcanzaron en el plazo de aproximadamente 1 día después del inicio del tratamiento con ENDOMETRIN. Ambos regímenes de ENDOMETRIN proporcionaron concentraciones en suero promedio de progesterona de más de 10 ng/mL en el Día 5.

Distribución

La progesterona se une aproximadamente del 96% al 99% a las proteínas del suero, principalmente a la albúmina sérica y a la globulina con unión al corticosteroide.

Metabolismo

La progesterona se metaboliza principalmente por el hígado en gran medida a pregnanediolos y pregnanolonas. Los pregnanediolos y las pregnanolonas se conjugan en el hígado al glucurónido y a los metabolitos de sulfato. Los metabolitos de progesterona que se eliminan en la bilis se pueden desconjugar y se pueden metabolizar más en el intestino a través de la reducción, la deshidroxilación y la epimerización.

Excreción

La progesterona experimenta eliminación renal y biliar. Después de la inyección de la progesterona declarada, del 50% al 60% de la excreción de los metabolitos ocurre a través del riñón; aproximadamente el 10% ocurre a través de la bilis y las heces. La recuperación global del material declarado representa el 70% de una dosis administrada. Solamente una pequeña cantidad de progesterona sin cambios se excreta en la bilis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ninguna.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2018.