

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Utrogestan Vaginal 100 mg capsules molles
Utrogestan Vaginal 200 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Utrogestan

Vaginal 100 mg : Progestérone (micronisée) 100 mg.

Utrogestan Vaginal 200 mg : Progestérone (micronisée) 200 mg.

Excipient à effet notoire:

Chaque capsule molle vaginale à 100 mg contient 1 mg de lécithine de soja.

Chaque capsule molle vaginale à 200 mg contient 2 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules molles vaginales.

Utrogestan Vaginal 100 mg: Capsules molles vaginales légèrement jaunes, rondes (environ 8,6 mm x 8,6 mm), contenant une suspension huileuse blanchâtre.

Utrogestan Vaginal 200 mg: Capsules molles vaginales légèrement jaunes, ovoïdes (environ 15,1 mm x 9,1 mm), contenant une suspension huileuse blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypofertilité ou stérilité primaire ou secondaire liée à une insuffisance lutéale partielle ou totale (en particulier: dysovulation, supplémentation de la phase lutéale au cours des fécondations in vitro, dons d'ovocytes).
- Menace d'avortement précoce ou prévention d'avortements à répétition liés à une insuffisance lutéale.
- Prévention de l'accouchement prématuré d'un singleton chez les femmes à risque présentant un col utérin court ≤ 25 mm mesuré entre la 16ème et la 24ème semaine de grossesse (18ème et 26ème semaine d'aménorrhée).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En moyenne, la posologie est de 200 mg de progestérone par jour (soit 1 capsule de 200 mg ou deux capsules de 100 mg réparties en 2 prises, 1 le matin et 1 le soir) à introduire au fond du vagin, éventuellement à l'aide d'un applicateur. Elle peut être augmentée selon la réponse de la patiente.

- Dans les **insuffisances lutéales partielles** (dysovulation, irrégularités menstruelles) : le traitement sera

utilisé 10 jours par cycle, habituellement du **17ème au 26ème** jour du cycle, à raison de 200 mg de progestérone par jour.

- Dans **les stérilités avec insuffisance lutéale totale (dons d'ovocytes)** : la dose de progestérone est de 100 mg de progestérone le 13ème et le 14ème jour du cycle de transfert, puis 100 mg de progestérone le matin et le soir du 15ème au 25ème jour du cycle. A partir du 26ème jour, la dose est augmentée - en cas de grossesse débutante - toutes les semaines de 100 mg de progestérone par jour, pour atteindre 600 mg de progestérone par jour maximum, réparties en 3 prises. Cette posologie est poursuivie jusqu'au 60ème jour.
- Dans **la supplémentation de la phase lutéale au cours des FIV**, le traitement sera institué à partir du soir du transfert, à raison de 600 mg de progestérone en 3 prises, matin, midi et soir.
- Dans **les menaces d'avortement ou dans la prévention d'avortements à répétition par insuffisance lutéale**, la posologie moyenne est de 200 mg à 400 mg de progestérone par jour, en deux prises jusqu'à la 12ème semaine de grossesse.
- Dans la prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes présentant un col utérin court, la posologie est de 200 mg par jour le soir au coucher entre la 20ème et la 34ème semaine de grossesse.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Utrogestan Vaginal dans la population pédiatrique.

Patients âgés

Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'Utrogestan Vaginal chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Voie vaginale

Chaque Utrogestan Vaginal doit être inséré profondément dans le vagin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, au soja, à l'arachide (voir rubrique 4.4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Jaunisse,
- Dysfonction hépatique sévère,
- Saignement vaginal non diagnostiqué,
- Carcinome mammaire ou du tractus génital,
- Thrombophlébite,
- Troubles thromboemboliques,
- Hémorragie cérébrale,
- Porphyrie,
- Rupture prématurée des membranes (PPROM) (voir rubrique 4.4),

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Un examen médical complet doit être effectué avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement.

Ce traitement n'est pas approprié comme contraceptif et ne doit être utilisé que conformément aux indications mentionnées à la rubrique 4.1.

- Le traitement doit être arrêté en cas de diagnostic d'avortement manqué.
- Dans de rares cas, l'utilisation de progestérone micronisée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse peut entraîner le développement d'une cholestase gravidique ou d'une maladie hépatocellulaire.

Mise en garde spécifique pour la supplémentation de la phase lutéale lors des cycles de procréation médicalement assistée :

- Utrogestan Vaginal ne doit être utilisé que pendant les trois premiers mois de la grossesse et doit être administré uniquement par voie vaginale.
- Ce médicament n'est pas destiné au traitement d'un accouchement prématuré imminent.

Précautions

- Tout saignement vaginal doit toujours faire l'objet d'une investigation.

Précautions spécifiques pour la prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes ayant une grossesse unique avec un col court et/ou des antécédents d'accouchement prématuré spontané :

Avant l'instauration du traitement :

- Les risques et les bénéfices des options disponibles doivent être discutés avec la patiente. Le médecin et la patiente doivent prendre ensemble une décision quant au traitement le plus approprié (voir rubrique 5.1).
- La rupture prématurée des membranes (PPROM) doit être exclue (voir rubrique 4.3). En cas de rupture des membranes pendant le traitement, la poursuite du traitement par ce médicament doit être arrêtée.

Excipient :

Utrogestan Vaginal contient de la lécithine de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique) chez les patients hypersensibles. Comme il existe une relation possible entre l'allergie au soja et l'allergie à l'arachide, les patients allergiques à l'arachide doivent éviter d'utiliser ce médicament.

Utrogestan Vaginal contient de l'huile de tournesol hautement raffinée, pour laquelle l'incidence de l'hypersensibilité est très rare chez les adultes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments connus pour induire l'enzyme hépatique CYP450-3A4 tels que les barbituriques, les antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine), la rifampicine ainsi que les produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent augmenter l'élimination de la progestérone.

Le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du CYP450-3A4 peuvent augmenter l'exposition plasmatique à la progestérone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune association n'a été mise en évidence entre l'utilisation maternelle de progestérone naturelle en début de grossesse et des malformations fœtales.

Allaitement

Utrogestan Vaginal n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

Des quantités détectables de progestérone passent dans le lait maternel.

Fertilité

Étant donné que ce médicament est indiqué pour soutenir une insuffisance lutéale chez des femmes subfertiles ou infertiles, aucun effet délétère sur la fertilité n'est connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a pas ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des étourdissements ou une fatigue peuvent survenir chez certaines personnes. En cas d'apparition de ces effets, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Expérience après commercialisation

Les informations ci-dessous sont basées sur une vaste expérience après commercialisation de l'administration

vaginale de progestérone.

Les fréquences des événements indésirables sont classées selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit
Affections des organes de reproduction et du sein	Pertes vaginales Vaginal haemorrhage
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de brûlure Fatigue
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse

La somnolence et/ou les sensations vertigineuses fugaces s'observent particulièrement en cas d'hypoestrogénie concomitante. La diminution de la posologie ou le rétablissement d'une estrogénisation plus élevée fait immédiatement disparaître ces effets sans compromettre le bénéfice thérapeutique.

Lorsque la séquence du traitement est commencée trop tôt dans le mois, surtout avant le 15ème jour du cycle, un raccourcissement de celui-ci ou des saignements intercurrents peuvent survenir.

Des modifications des règles, de l'aménorrhée ou des saignements intercurrents ont été constatés et rapportés à l'usage des progestatifs en général.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure une somnolence, des étourdissements, une euphorie ou une dysménorrhée, qui ont été observés principalement après une administration orale et dans une bien moindre mesure après une administration vaginale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital, progestatifs, code ATC : G03DA04

Mécanisme d'action

Supplémentation de la phase lutéale lors des cycles d'ART :

La progestérone est un progestatif naturel, l'hormone principale et la plus importante du corps jaune et du placenta. Elle agit sur l'endomètre en transformant la phase proliférative en phase sécrétoire. Utrogestan Vaginal possède toutes les propriétés de la progestérone endogène avec induction d'un endomètre pleinement sécrétoire et, en particulier, des effets gestagéniques, anti-œstrogéniques, légèrement anti-androgéniques et anti-aldostérone.

Prévention de l'accouchement prématuré

La progestérone est importante pendant la grossesse pour maintenir la quiescence utérine en limitant la production de prostaglandines stimulatrices responsables des contractions utérines. La progestérone limite également la libération de métalloprotéinases matricielles pouvant entraîner un effacement et un ramollissement du col en inhibant l'expression des gènes associés à la contraction (canaux ioniques, récepteurs de l'ocytocine et des prostaglandines, et jonctions communicantes) au sein du myomètre.

Bien que les taux de progestérone dans la circulation maternelle ne changent pas significativement au cours des semaines précédant le travail, le déclenchement du travail à terme ou prématuré est associé à un retrait fonctionnel de l'activité de la progestérone au niveau de l'utérus.

Études cliniques d'efficacité/de sécurité

Une méta-analyse des données individuelles des participantes issues d'essais contrôlés randomisés (EPPPIC 2021) a conclu que la progestérone vaginale réduisait les naissances avant 34 semaines de gestation dans les grossesses uniques à haut risque. Les essais portant sur les grossesses uniques incluaient principalement des femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré spontané ou un col court. Les naissances avant 34 semaines ont été réduites chez ces femmes recevant de la progestérone vaginale (neuf essais, 3 769 femmes ; risque relatif [RR] 0,78, IC à 95 % 0,68–0,90). Compte tenu du risque sous-jacent accru, la réduction absolue du risque était plus importante chez les femmes ayant un col court ; le traitement pourrait donc être particulièrement utile pour ces femmes. Une décision partagée avec les femmes ayant une grossesse unique à haut risque doit aborder le risque individuel, les bénéfices potentiels, les risques et les aspects pratiques de l'intervention. Le traitement des grossesses multiples non sélectionnées par un progestatif n'est pas étayé par les données disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La progestérone micronisée est rapidement absorbée après administration vaginale. Contrairement à la progestérone administrée par voie orale, la progestérone vaginale ne subit pas de métabolisme de premier passage dans le tractus gastro-intestinal et le foie. En raison de l'« effet de premier passage utérin », des concentrations relativement élevées sont observées dans l'utérus et les tissus avoisinants, avec une faible exposition systémique à la progestérone et à ses métabolites.

L'exposition plasmatique après administration de différentes doses vaginales (par ex. 200 mg à 600 mg) est non linéaire et augmente de manière moins que proportionnelle à la dose. Dans une étude clinique rapportée, l'administration d'une dose vaginale quotidienne de 600 mg de progestérone a entraîné des concentrations plasmatiques stables pendant la période d'administration, avec une concentration plasmatique moyenne maximale d'environ 11,6 ng/ml.

Distribution

La progestérone micronisée administrée par voie vaginale subit le premier cycle métabolique dans l'utérus, entraînant des taux hormonaux plus élevés dans l'utérus et les tissus avoisinants.

La petite quantité de progestérone absorbée est transportée par les vaisseaux lymphatiques et sanguins et environ 96–99 % est liée aux protéines sériques, principalement à l'albumine sérique (50–54 %) et à la transcortine (43–48 %).

Biotransformation

Après administration vaginale, les taux observables de prégnanalone et de 5 α -dihydroprogestérone sont très faibles

en raison de l'absence de métabolisme de premier passage.

Elimination

95 % de la progestérone absorbée de manière systémique est éliminée dans les urines sous forme de métabolites conjugués glucuronides.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Utrogestan exerce un effet local sur le vagin et l'utérus. L'efficacité de la progestérone vaginale est liée à la quantité totale de progestérone s'accumulant dans l'endomètre et non à la quantité absorbée de manière systémique.

5.3. Données de sécurité pré-clinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule : huile de tournesol, lécithine de soja (E322).

Enveloppe de la capsule : gélatine (E441), glycérol (E422), dioxyde de titane (E171), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etuis de 30 ou de 90 x 100 mg capsules molles vaginales emballées sous plaquettes.

Etuis de 15 ou de 45 x 200 mg capsules molles vaginales emballées sous plaquettes.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Utrogestan Vaginal 100 mg capsules molles:

Belgique:
BE178954

Luxembourg:
2007119563
0262438 (1*30 capsules)
0262441 (1*90 capsules)

Utrogestan Vaginal 200 mg capsules molles:

Belgique:
BE279377

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation
100 mg : 22 octobre 1996
200 mg : 09 janvier 2006

Date de dernier renouvellement
15 juin 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2026