

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL
PROGESTERONA
CAPSULAS BLANDAS 200 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GESTEL ~~200 mg~~ cápsulas de ~~gelatina~~ **blandas 200 mg**.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene :
PROGESTERONA 200 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas de gelatina blanda.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

GESTEL **cápsulas blandas 200 mg** está indicado:

Por vía oral:

Prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas quienes están siguiendo una terapia estrogénica.

Tratamiento de la amenorrea secundaria

Coadyuvante en el tratamiento de las hemorragias disfuncionales uterinas.

Por vía vaginal:

Esta vía se utiliza de manera particular en los siguientes casos:

- Reposición de progesterona en mujeres con deficiencia ovárica (trasplante de óvulos)
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV)
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria o alteraciones de la ovulación.
- Amenaza de aborto o prevención del aborto recurrente por insuficiencia lútea.

4. 2 Posología y forma de administración

La pauta posológica se deberá establecer de acuerdo a los niveles plasmáticos hormonales de cada paciente.

Vía oral:

Prevención de la hiperplasia endometrial: 200 mg una vez al día, administrada al acostarse, durante los últimos 12 días del tratamiento estrogénico de cada mes. Puede ser requerida una dosis de 300

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

mg dividida en 100 mg en la mañana, dos horas después del desayuno y 200 mg al acostarse en pacientes que toman dosis de estrógenos de 1,25 mg o mayores.

La dosis de progesterona debe ser ajustada hasta que la respuesta uterina deseada sea alcanzada. En muchos regímenes de tratamiento a menudo se dejan los últimos 5 a 7 días de cada mes, libres del uso de hormonas, período en el cual es habitual observar una hemorragia de privación.

Otra posible pauta de tratamiento con una dosis baja consiste en la administración de 100 mg de progesterona 1 vez al día (al acostarse) a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico. Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento de la amenorrea secundaria: 400 mg una vez al día, administrados en la noche durante 10 días.

Coadyuvante en el tratamiento de las hemorragias disfuncionales uterinas: 200 a 300 mg al día, divididos en dos tomas.

Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua a distancia de las comidas.

Vía vaginal:

Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

- Reposición de progesterona en mujeres con deficiencia ovárica (transplante de óvulos). Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona /día el 13º y el 14º día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15º día al 25º día del ciclo. A partir del día 26º y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de progesterona por día repartidas en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60º día.

- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona /día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12ª semana de embarazo.

- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17º día del ciclo, durante 10 días y reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo hasta la 12ª semana de embarazo.

- Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia luteal.

La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona /día en dos aplicaciones hasta la 12ª semana de embarazo.

4.3 Contraindicaciones

Vía de administración oral :

Hipersensibilidad a la progesterona o a cualquiera de los componentes de la formulación del producto.

Diagnóstico o sospecha de embarazo.

Sangrado vaginal no diagnosticado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

Historial de desórdenes tromboembólicos.: Tromboflebitis, alteraciones tromboembólicas, apoplejía cerebral o pacientes con antecedentes pasados de estas condiciones.

Alteraciones severas de la función hepática.

Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mamas o cáncer de órganos genitales

Vía de administración vaginal:

Hipersensibilidad conocida a la progesterona o a los componentes de la formulación.

Sangramiento vaginal no diagnosticado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas preferentemente por la noche al acostarse.
- La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en los que la secreción del cuerpo luteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden ser la causa del aborto. En estos casos la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión de un embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.
- La utilización de GESTEL 100 o GESTEL 200 en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.
- El tratamiento en las condiciones de empleo preconizadas no es contraceptivo.
- Este medicamento contiene 65,9 mg de glicerol por cápsula. El glicerol a dosis elevadas es perjudicial. Puede provocar dolor de cabeza, dolor de estómago y diarrea.
- Este medicamento contiene aceite de maní. Precaución en personas alérgicas a este componente.
- El médico tratante debe permanecer alerta a las manifestaciones tempranas tromboembólicas, como tromboflebitis, alteraciones cerebrovasculares, embolia pulmonar y trombosis retinal. Se deberá discontinuar el tratamiento en caso de su aparición.
- La terapia de progesterona debe discontinuarse en caso de pérdida repentina, total o parcial de la visión o si hay un comienzo repentino de proptosis, diplopía o migraña. Retirar el medicamento si al examen ocular se advierte papiledema o lesiones vasculares retinales.
- El examen físico pretratamiento debe dar preferencia a los órganos mamarios y pélvicos y considerar un Papanicolau.
- La progesterona puede causar alguna retención de líquido que puede ser exacerbada por condiciones patológicas como hipertensión, epilepsia, asma, disfunción cardíaca o renal, por lo que se requerirá de una cuidadosa observación.
- De presentarse sangramiento vaginal irregular, las causas funcionales deben ser consideradas. De ocurrir sangramiento vaginal no diagnosticado, deben practicarse las medidas de diagnóstico adecuadas.
- Pacientes con depresión o antecedentes depresivos, deben ser observados cuidadosamente. Discontinuar la progesterona en caso de observarse incremento de los estados depresivos.
- Dosis altas de progestágeno pueden producir una disminución de la tolerancia a la glucosa, por lo que toda paciente diabética debe ser observada durante el tratamiento en estas materias.
- Advertir al patólogo si la paciente está recibiendo tratamiento de progestágenos.
- Es posible la aparición de mareos transitorios y somnolencia durante el tratamiento en algunas pacientes, en su período inicial por lo que se debe tener precaución al conducir. Recomendar en estos casos, la administración de noche.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

-Se han observado en casos raros, la aparición de síncope e hipotensión de origen ortostático en pacientes que toman progesterona.

- El uso de progesterona en amenaza de aborto o prevención de tales, debe reservarse a aquellas situaciones donde la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de abortos espontáneos se explican por trastornos genéticos. En otros casos, se deben a procesos infecciosos o mecánicos. En estos últimos casos la administración de la progesterona, solo tiene efecto en retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

En los estudios realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa.

Toma de GESTEL con alimentos y bebidas:

De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello se recomienda tomar la medicación a la misma hora, fuera de las comidas, evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo, por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones, ratas, conejos, cerdos de guinea y monos Rhesus a dosis de hasta 2 veces la dosis humana, basada en la superficie corporal, los cuales han revelado una pequeña o ninguna evidencia de daño a la fertilidad o daño sobre el feto debido a la progesterona.

Varios estudios de mujeres expuestas a la progesterona no han demostrado ningún aumento significativo de las malformaciones fetales. Un caso único de hendidura palatina fue observado en el niño de una madre que utilizó progesterona en el embarazo temprano, aunque la causalidad definitiva no ha sido establecida. Se han reportado casos raros de muerte fetal en mujeres embarazadas a las cuales se les prescribió progesterona para indicaciones no aprobadas. Debido a que los estudios en humanos no han descartado la posibilidad de daño, la progesterona oral debería ser utilizada durante el embarazo solo en casos justificados y bajo estricta prescripción médica.

La utilización de progesterona durante el embarazo debe reducirse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Lactancia:

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres lactando.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Se ha descrito riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo de la progesterona por vía oral. Se advierte de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas peligrosas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes son:

Vía oral.

- Somnolencia o sensación de vértigos fugaces. Aparecen de 1 a 3 horas después de la ingestión del producto. En este caso, disminuir la posología en cantidad o modificar el ritmo: 200mg de progesterona por la noche.
- Acortamiento del ciclo menstrual o sangrado intercurrente. Retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19º en vez del 17º).
- Amenorrea (Desaparición de la menstruación). Sangramiento menstrual irregular o metrorragia, menorragia o goteo. Si el sangramiento uterino anormal es persistente y mayor a 10 días es recurrente (ocurrencia de menstruaciones más abundantes que lo normal durante mas de 10 meses después de comenzar la terapia o más a menudo que mensualmente), la existencia de un proceso maligno debe ser considerada como una causa del sangramiento.

Todos estos efectos testimonian por lo general una sobredosificación.

Vía vaginal.

A la posología recomendada no aparecen efectos secundarios de tipo general, como somnolencia o sensación de vértigos fugaces.

4.9 Sobredosificación

La dosis terapéutica utilizada en la mujer (media: 6 mg/Kg/día de progesterona micronizada para una mujer que pese 50 Kg) es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por tanto, para alcanzar la dosis tóxica debería ingerirse 150 cápsulas de GESTEL 100 ó 75 cápsulas de GESTEL 200; cantidad que no se encuentra en un envase normal.

En caso de sobredosificación o ingestión masiva se pueden producir diversos efectos tales como desórdenes menstruales, incluso amenorrea y también sedación y alteraciones hepáticas. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

- Antiestrogénico
- Antiandrogénico débil
- Antialdosterónico

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral

- Absorción:

La Progesterona micronizada se absorbe por vía digestiva.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

La elevación de la progesteronemia empieza desde la primera hora y las tasas plasmáticas más elevadas se observan de la primera a la tercera hora de la toma.

Los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios demuestran que después de la ingestión de 200 mg. de Progesterona, esta se encuentra como media en el plasma en las siguientes cantidades: de 0,13 ng/ml. a 4,25 ng/ml. después de 1 hora de la ingestión. De 11,75 ng/ml. a las dos horas, 8,37 ng/ml. a las 4 horas, 2 ng/ml. a las 6 horas y 1,64 ng/ml. a las 8 horas.

Existen sensibles variaciones individuales, pero un mismo individuo conserva las mismas características farmacocinéticas durante varios meses. Esto permite realizar una buena adaptación individual de la posología

- Metabolismo

La Progesterona sufre un primer paso hepático. En las células hepáticas a las que accede la Progesterona por vía portal, tras administración oral, ésta es en parte metabolizada. Los principales metabolitos farmacológicamente activos son:

20 α Dihidroxi progesterona
17 α Hidroxi progesterona
5 α Pregnanolona
5 β Pregnanolona
Desoxicorticosterona

La 5 α y 5 β Pregnanolona son responsables del efecto tranquilizante de la Progesterona.

El 10% de la Progesterona se transforma a 20 α Dihidroxi progesterona, que ejerce del 25 al 50% de la actividad gestacional de la misma.

La mayor parte de la Progesterona y sus metabolitos son excretados por la orina (95%) como glucurónidos de pregnandiol y pregnanolona. También hay eliminación biliar y fecal de estos metabolitos, pero en pequeña proporción.

Por vía vaginal

Absorción:

Después de la administración vaginal, la absorción de la Progesterona por la mucosa vaginal es rápida, como lo pone en evidencia la elevación de las tasas plasmáticas de Progesterona desde la primera hora siguiente a la administración.

La concentración plasmática máxima de Progesterona, se alcanza de 2 a 6 horas después de la aplicación y se mantiene a una concentración media durante 24 horas, de 9,7 ng/ml. después de la administración de 100 mg. de Progesterona mañana y noche. Esta posología media preconizada, induce pues, concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de Progesterona, similares a aquellas observadas durante la fase lutea de un ciclo menstrual normo-ovulatorio. Las débiles variaciones interindividuales en la tasa de Progesterona permiten prever con precisión el efecto descuento con una posología standard.

A dosis superiores de 200 mg/día, las concentraciones de Progesterona obtenidas, son comparables a aquellas descritas durante el primer trimestre de embarazo.

Metabolismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

En el plasma, la concentración de la 5 β -pregnanolona no se ha visto aumentada.

La eliminación urinaria se hace principalmente bajo forma de 3 α , 5 β -pregnanediol (pregnandiol), como lo testimonia el aumento progresivo de su concentración hasta alcanzar la concentración máxima de 142 ng/ml a la 6ª hora.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 de la Progesterona micronizada en la rata hembra es equivalente a una dosis 50 veces superior a la recomendada para el uso clínico en la mujer menopáusica (300 mg./día, es decir, 6 mg/Kg/día de Progesterona micronizada para una mujer que pese 50 Kg.)

Todos los estudios de toxicidad por administración oral única o repetida confirman que la Progesterona micronizada se absorbe por vía oral. Induce efectos relacionados con las propiedades intrínsecas de la hormona, así como reacciones adversas específicas como sedación y repercusión hepática moderada.

Por vía vaginal carece de estos efectos secundarios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aceite de maní.

Lecitina de Soja

Glicerina

Gelatina

Dióxido de Titanio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.3 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de lámina de aluminio rompible a presión y película de PVC/PE/PVDC.

Se comercializa en cajas de x envases (blísters), cada uno de los cuales contiene x cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. Fabricado por :

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

Laboratorios León Farma, S.A. Pol. Ind. Navatejera; La Vallina s/n; 24008- Villaquilambre, León España.

Importado por Exeltis Chile S.p.A. Avenida Vitacura 5093, of 302, Santiago, Chile.

Bajo licencia de León Farma, S.A. España.

Distribuido y por Pharma Isa, Ltda. Alcalde Guzmán 1420, Quilicura, Santiago.

REFERENCES

2.5.7.1 Studies conducted by the sponsor

(I) Internal Report. A relative bioavailability study of two formulations of progesterone 200 mg soft gelatine capsule in healthy female volunteers, postmenopausal; the test formulation produced by Laboratorios León Farma, S.A. and the reference formulation (Utrogestan®) marketed by Farmaquímica S/A. Oral administration under fasting conditions. Study Code: STPh 56/12 / CH-PROG-0125-CT-B-05-12

(II) Internal Report. A relative bioavailability study of two formulations of progesterone 200 mg soft gelatine capsule in healthy female volunteers, postmenopausal; the test formulation produced by Laboratorios León Farma, S.A. and the reference formulation (Utrogestan®) marketed by Farmaquímica S/A. Intravaginal application. Study Code: STPh 11/12 / CH-PROG-0125-CT-B-04-12

2.5.7.2 Data from the relevant literature

1. Organization, W.H., *IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO MAN*, L. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, Editor. 1974. p. 135 - 148.
2. *Progesterone on Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. [cited 2013 31 November]; Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~6KUDvn:1>.
3. Khandelwal, M., *Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy*. Int J Womens Health, 2012. **4**: p. 481-90.
4. Vijay Zutshi, A.M.R., Kamla Sharma, *Hormones in obstetrics and Gynaecology*. 2005, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
5. Fonseca, E.B., et al., *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix*. N Engl J Med, 2007. **357**(5): p. 462-9.
6. de Lignieres, B., *Oral micronized progesterone*. Clin Ther, 1999. **21**(1): p. 41-60; discussion 1-2.
7. Tavaniotou, A., et al., *Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments*. Hum Reprod Update, 2000. **6**(2): p. 139-48.
8. Unfer, V., et al., *Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: a review of the literature*. Gynecol Endocrinol, 2005. **21**(2): p. 119-27.
9. Chakmakjian, Z.H. and N.Y. Zachariah, *Bioavailability of progesterone with different modes of administration*. J Reprod Med, 1987. **32**(6): p. 443-8.
10. von Eye Corleta, H., E. Capp, and M.B. Ferreira, *Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository*. Gynecol Obstet Invest, 2004. **58**(2): p. 105-8.
11. Murray J., M.D. *Natural Progesterone: What Role in Women's Healthcare?* 1998.
12. de Ziegler, D. and R. Fanchin, *Progesterone and progestins: applications in gynecology*. Steroids, 2000. **65**(10-11): p. 671-9.

2.5. CLINICAL OVERVIEW

Progesterone Page 51 of 52 15 January 2014

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

-
13. Giangrande, P.H. and D.P. McDonnell, *The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene*. Recent Prog Horm Res, 1999. **54**: p. 291-313; discussion 313-4.
14. Leonhardt, S.A. and D.P. Edwards, *Mechanism of action of progesterone antagonists*. Exp Biol Med (Maywood), 2002. **227**(11): p. 969-80.
15. Chabbert-Buffet, N., et al., *Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications*. Hum Reprod Update, 2005. **11**(3): p. 293-307.
16. Kastner, P., et al., *Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B*. EMBO J, 1990. **9**(5): p. 1603-14.
17. Mulac-Jericevic, B. and O.M. Conneely, *Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors*. Reproduction, 2004. **128**(2): p. 139-46.
18. Alemany, M., *Do the interactions between glucocorticoids and sex hormones regulate the development of the metabolic syndrome?* Front Endocrinol (Lausanne), 2012. **3**: p. 27.
19. Frishman, G.N., et al., *Efficacy of oral micronized progesterone in the treatment of luteal phase defects*. J Reprod Med, 1995. **40**(7): p. 521-4.
20. Tomic, V., J. Tomic, and D.Z. Klaic, *Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support*. Gynecol Endocrinol, 2011. **27**(12): p. 1010-3.
21. Fanchin, R., et al., *Transvaginal administration of progesterone*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(3): p. 396-401.
22. Romero, R., et al., *Progesterone to prevent spontaneous preterm birth*. Semin Fetal Neonatal Med, 2013.
23. DeFranco, E.A., et al., *Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(5): p. 697-705.
24. Hassan, S.S., et al., *Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **38**(1): p. 18-31.
25. Slager, J. and S. Lynne, *Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix*. J Midwifery Womens Health, 2012. **57 Suppl 1**: p. S12-8.
26. Conde-Agudelo, A., et al., *Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(1): p. 42 e1-42 e18.
27. Di Renzo, G.C., et al., *The role of progesterone in maternal and fetal medicine*. Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(11): p. 925-32.
28. Haas, D.M. and P.S. Ramsey, *Progestogen for preventing miscarriage*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **10**: p. CD003511.
29. Fatemi, H.M., et al., *Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept*. Hum Reprod, 2007. **22**(5): p. 1260-3.
30. Apgar, B.S. and G. Greenberg, *Using progestins in clinical practice*. Am Fam Physician, 2000. **62**(8): p. 1839-46, 1849-50.
- 2.5. CLINICAL OVERVIEW
- Progesterone Page 52 of 52 15 January 2014

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GESTEL CÁPSULAS BLANDAS 200 mg

-
31. Ludwig, M., et al., *Prospective, randomized study to evaluate the success rates using hCG, vaginal progesterone or a combination of both for luteal phase support*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(6): p. 574-82.
32. Kim, J.J., T. Kurita, and S.E. Bulun, *Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer*. Endocr Rev, 2013. **34**(1): p. 130-62.
33. Sitruk-Ware, R. and G. Plu-Bureau, *Progestins and cancer*. Gynecol Endocrinol, 1999. **13 Suppl 4**: p. 3-9.
34. Simon, J.A., *What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone*. Climacteric, 2012. **15 Suppl 1**: p. 3-10.
35. Casanova, G. and P.M. Spritzer, *Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial*. Lipids Health Dis, 2012. **11**: p. 133.
36. Azizi, G., A. Hansen, and K.M. Prestwood, *Effect of micronized progesterone on bone turnover in postmenopausal women on estrogen replacement therapy*. Endocr Res, 2003. **29**(2): p. 133-40.
37. *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling*. 2008. p. 30832.
38. Goletiani, N.V., D.R. Keith, and S.J. Gorsky, *Progesterone: review of safety for clinical studies*. Exp Clin Psychopharmacol, 2007. **15**(5): p. 427-44.
39. Caufriez, A., *Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal*. Ann Endocrinol (Paris), 2007. **68**(4): p. 241-50.
40. O'Brien, J.M., *The safety of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate administration for the prevention of preterm birth: an evidence-based assessment*. Am J Perinatol, 2012. **29**(9): p. 665-72.
41. Golub, M.S., et al., *"Natural" progesterone: information on fetal effects*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2006. **77**(5): p. 455-70.
42. Marzetti, L., et al., *[Current role of progesterone therapy in the prevention of spontaneous abortion and in the treatment of threatened abortion]*. Minerva Ginecol, 2000. **52**(12): p. 515-9