MAFEL®100
Progesterona micronizada 100 mg
MAFEL®200
Progesterona micronizada 200 mg
Cápsulas blandas

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:
Cada cápsula blanda de 100 mg contiene:
Progesterona micronizada 100 mg.
Excipientes: c.s.p. 1 cápsula.

Cada cápsula blanda de 200 mg contiene:
Progesterona micronizada 200 mg.
Excipientes: c.s.p. 1 cápsula.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Progestágeno.
Código ATC: G03DA04.

INDICACIONES:
La vía oral se recomienda para las siguientes indicaciones:
- Síndrome premenstrual.
- Irregularidades menstruales por anovulación o disovulación.
- Mastopatías benignas.
- Premenopausia.
- Menopausia (como complemento de la terapia estrogénica).

La vía vaginal exclusivamente se recomienda para las siguientes indicaciones:
- Prevención de parto prematuro en embarazo único:
  1. 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. Progesterona por vía vaginal ha demostrado eficacia en la prevención del parto pretérmino en mujeres asintomáticas con cuello uterino corto determinado por ecografía transvaginal entre las semanas del 20 al 25 del embarazo [3].

Los progestágenos 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].

Se sugiere la vía vaginal para las siguientes indicaciones, aunque también puede utilizarse la vía oral:

- Terapéutica de reemplazo de progesterona en el curso de los déficit completos de mujeres ovaroprivas (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 prevención de abortos a repetición por insuficiencia lútea, hasta la 12ª semana de gestación.

La progesterona no debe utilizarse como diagnóstico de embarazo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Acción farmacológica:
Los progestágenos transforman el endometrio proliferativo en secretor, inhiben la liberación de gonadotrofinas hipofisarias y previenen con ello la maduración folicular y la ovulación. También inhiben la contractibilidad uterina. La respuesta en los tejidos blanco depende de una previa estimulación estrogénica.
La progesterona tiene la característica de ser lipófila y de difundirse con libertad hacia las 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 órganos femeninos (vías reproductoras), glándulas mamarias, sistema nervioso central e hipófisis, pero por lo general tiene una distribución más limitada en los tejidos que los receptores de estrógenos u otras hormonas esteroides.
Farmacocinética:
Vía oral: 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 1 a 3 horas después de la administración. Los estudios farmacocinéticos realizados han demostrado que después de la ingestión simultanea de dos cápsulas de 100mg, la progesteronemia pasa, termino medio, de 0,13 ng/ml a 4,25 ng/ml después de la primera hora, a 11,75 ng/ml a las dos horas, a 8,37 a las cuatro horas, a 2,0 ng/ml a las seis horas y a 1,64 ng/ml a las ocho horas. A fin de obtener una impregnación total en vista del tiempo de retención tisular de la progesterona, resulta necesario repartir la posología en dos tomas espaciadas por un intervalo de 12 horas. Existen sensibles variaciones individuales; sin embargo, un mismo individuo conserva iguales características farmacocinéticas durante muchos períodos de tiempo, lo que permite una buena adaptación a la posología. La progesterona se une entre un 96 a 99 % a las proteínas séricas, especialmente a la albúmina (alrededor del 50 %), pero también se une a la transcortina (43 a 48 %). Se metaboliza especialmente en el hígado a pregnandiol y pregnanolona. Estos se conjugan en el hígado a glucurónidos y sulfatos. Los metabolitos excretados por la bilis pueden ser luego desconjugados y metabolizados en el intestino por reducción y otros procesos. Los conjugados de pregnandiol y pregnanolona excretados por la bilis; posteriormente pueden sufrir un proceso de reciclado enterohepático o ser eliminados por las heces. Los principales metabolitos presentes en el plasma son la 20α-hidroxi-δ4α-pregnanolona y 5α-dihidroprogesterona. La eliminación urina+ria se realiza en aproximadamente el 95 % bajo la forma de metabolitos glucuronoconjugados dentro de los cuales el principal es el pregnandiol.
Vía vaginal: Luego de la inserción vaginal, la absorción de la progesterona por la mucosa vaginal es rápida, elevándose 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 el curso de las 24 horas, de 9,7 mg/ml luego de la administración de 100 mg por la mañana y por la noche. En plasma, la concentración de la 5b-pregnanolona no muestra elevación. La eliminación urinaria se realiza principalmente bajo la forma de 3α,5β-pregnanodiol (pregnandiol).

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:
Se debe respetar estrictamente las posologías indicadas.
MAFEL® permite que su contenido sea absorbido por la mucosa vaginal; por lo tanto, esta vía de administración puede utilizarse cuando el médico lo considere conveniente.
En el caso de la vía vaginal, la/las cápsula/s deben introducirse profundamente en la vagina

MAFEL® 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 (oral o vaginal), la posología en cada administración no deberá ser mayor de 200 mg.

Vía oral:
En término medio, la posología puede variar de 200 a 300 mg de progesterona por día, repartida en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche al acostarse.
- Síndrome premenstrual, mastopatías benignas, irregularidades menstruales, premenopausia: El esquema terapéutico es de 200 a 300 mg por día administrados de las siguientes formas: 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.
- Menopausia como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto: se indicará la progesterona a razón de 200 mg por día: en dos tomas de 100 mg cada una, en caso de utilizar MAFEL® 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 dos ultimas 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 deprivación.

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

Vía vaginal, eventualmente oral:
Para las siguientes indicaciones se utilizará la vía vaginal con la misma posología que la vía oral en los casos de: hepatopatías y efectos secundarios debidos a la progesterona (somnolencia posterior a la administración).
En el caso de la vía vaginal la / las cápsulas deberá/n introducirse profundamente en la vagina.
- Tratamiento de reemplazo con progesterona en el curso de los déficits completos de mujeres ovaroprivas (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: 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 a 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 600mg 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 12ª semana de embarazo.
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o de esterilidad primaria o secundaria, particularmente 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 10 días. El tratamiento será retomado rápidamente y continuado hasta la 12ª semana de gestación en caso de diagnóstico de embarazo.
- Amenaza de aborto precoz o prevención de abortos a repetición por insuficiencia lútea: La posología recomendada es de 200 a 400 mg por día en dos tomas, hasta la 12ª semana de gestación y no posteriormente.

MAFEL no debe indicarse como diagnóstico de embarazo.

CONTRAINDICACIONES:
Absolutas: Hipersensibilidad a la progesterona o a cualquiera de sus componentes. Alteración severa de la función hepática. Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación. Sangrado vaginal de causa no diagnosticada. Enfermedad maligna conocida o sospechada del aparato genital o mamas. Tromboflebitis. Trastornos tromboembólicos. Herpes gestacional. Porfiria.
Relativas: Asma. Insuficiencia cardíaca. Epilepsia. Hipertensión. Migraña. Disfunción renal. Desordenes del sistema nervioso central como depresión o convulsiones. Diabetes mellitus.

ADVERTENCIAS:
Este tratamiento, administrado en las condiciones descriptas, **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. 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.
Recomendamos realizar un examen ginecológico que incluya citología exfoliativa (Papanicolau), antes de comenzar el tratamiento. Tomar las medidas adecuadas en caso de sangrado vaginal sin diagnóstico. Observar cuidadosamente a las pacientes con historia de depresión y a las pacientes diabéticas. Se debe estar alerta frente a manifestaciones tempranas de desórdenes trombóticos (tromboflebitis, accidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, trombosis retiniana). En estos casos el tratamiento debe ser inmediatamente discontinuado. También debe suspenderse el tratamiento si se presenta una súbita pérdida parcial o completa de la visión o si aparece diplopía o cefaleas importantes. Si el examen revela edema de papila o lesión vascular retiniana la medicación debe suspenderse definitivamente.

El uso de MAFEL® en la mujer gestante sólo esta indicado durante el primer trimestre, por vía vaginal, para los casos de amenaza de aborto y aborto recurrente, por insuficiencia lútea. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces se deben a accidentes genéticos. Además, los fenómenos infecciosos y los trastornos mecánicos pueden ser responsables de abortos precoces. La administración de progesterona en estos casos tendría entonces el único efecto de retardar la expulsión del embrión muerto. Por lo tanto, MAFEL® sólo debe administrarse si la secreción de cuerpo lúteo es insuficiente.
PRECAUCIONES:
Vía oral: Se recomienda utilizar lejos de las comidas.
Vía vaginal: Se debe colocar cada cápsula profundamente en la vagina.

Debido a que el empleo de progesterona puede provocar somnolencia y/o sensación de vértigo debe evitarse la conducción de vehículos, manejo de maquinarias y otras actividades riesgosas, preferentemente durante toda la duración del tratamiento o por lo menos durante los primeros días. La decisión con respecto a ello depende del médico tratante y deberá tomarse en cada caso sobre la base de la respuesta de la paciente al tratamiento y la posología respectiva.

Uso en embarazo / lactancia: Numerosos estudios llevados a cabo en mujeres expuestas a progesterona no demostraron incrementos en malformaciones fetales. Debido a que los estudios en humanos no pueden excluir la posibilidad de daño, MAFEL® deberá utilizarse en el embarazo solamente si está indicada.
No se ha determinado con precisión la transmisión de progesterona a través de la leche materna, por lo tanto, se aconseja evitar su prescripción durante la lactancia.
El efecto sobre niños que lactan no ha sido establecido.
Pruebas de laboratorio: Algunos resultados de estudios clínicos pueden modificarse por el uso combinado de estrógenos y progestágenos; aumento en la retención de sulfobromoftaleina y otras funciones hepáticas; test de coagulación: aumento de los factores VII, VIII, IX y X; test de metapirona; determinación de pregnandiol; función tiroidea: aumento de PBI, y del yodo unido a proteínas. Disminución de T3. En pacientes (n=120) recibiendo un esquema de progesterona micronizada 200 mg/día durante 12 días en combinación con estrógenos conjugados 0,625 mg/día durante 28 días por ciclo se realizó una prueba oral de tolerancia a la glucosa donde se encontró: los niveles plasmáticos de insulina a las 2 horas disminuyeron desde el valor basal, mientras que los valores de glucosa aumentaron levemente. No hubo modificaciones en los niveles de fibrinógeno.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:
Se recomienda la administración de MAFEL® días por ciclo, como mínimo, en caso de tratamiento hormonal estrogénico de la menopausia. La asociación con otros efectos. Por ejemplo, los inductores enzimáticos, potentes, como los barbitúricos, los antiepilépticos (fenitoína), la rifampicina, la fenilbutazona, la espironolactona 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.

REACCIONES ADVERSAS:
Vía oral:
Somnolencia o sensaciones de vértigo fugaces que sobrevienen a la hora tras la ingestión del producto, en estos casos, disminuir la posología o adoptar la vía vaginal. Metrorragia.
Vía vaginal:
No se han observado efectos de intolerancia local (ardor, prurito, leucorrea); tampoco se observaron efectos secundarios generales con la posología recomendada.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo:
30 cápsulas blandas de 100 mg.
14, 28 y 42 cápsulas blandas de 200 mg.

SOBREDOSIFICACIÓN:
"Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada."
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.
Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o Lavado gástrico, Carbón activado, Purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.), Hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 27.884.

Fecha de última revisión: 05/12/12

(1) Di Renzo GC et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24 (5): 659-667
(2) Fonseca EB et al. Am J Obst Gynecol 2003; 188(2):419-424
(3) Fonseca EB et al. N Eng J Med 2007; 357: 462-9
(4) Society of Maternal- Fetal Medicine Publications Committee. Am J Obstet Gynecol 2012; 206 (5): 376-386

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico

2005120176 A