

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1. UTROGESTAN®

2. Progesterona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Progesterona	100 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

Cada cápsula contiene:

Progesterona	200 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Para la administración oral:

- Síndrome pre-menstrual.
- Irregularidades menstruales debido a alteraciones en la ovulación y anovulación.
- Mastopatía benigna.
- Pre-menopausia.
- Uso conjunto con estrógenos en mujeres post-menopáusicas; prevención de hiperplasia endometrial en mujeres post-menopáusicas que no han tenido histerectomía y que están recibiendo terapia con estrógenos.
- Infertilidad debido a deficiencias de la fase lútea.
- Amenaza de aborto.
- Amenaza de parto pre-término.

Para uso vaginal

- Soporte durante la insuficiencia ovárica o insuficiencia ovárica completa en las mujeres que carecen de la función ovárica (donación de ovocitos).
- Soporte de la fase lútea en los ciclos de fertilización *in vitro*.
- Soporte de la fase lútea en los ciclos espontáneos o inducidos, en infertilidad primaria o secundaria o sub-fertilidad, en particular debido a anovulación.
- Amenaza de aborto involuntario o la prevención de aborto involuntario recurrente debido a deficiencia de la fase lútea.
- Amenaza de parto prematuro: prevención del parto prematuro en mujeres con cuello uterino corto o historia de parto prematuro espontáneo.

A juicio del médico tratante se puede intercambiar la vía de administración sugerida para las indicaciones.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

Farmacocinética de la administración oral

La progesterona micronizada ofrece una biodisponibilidad optimizada de la sustancia activa, que depende del tamaño de las partículas de progesterona en la suspensión y de la naturaleza del vehículo lubricante.

En la Tabla 1 se muestran los parámetros farmacocinéticos que fueron determinados durante el estudio con la administración oral diaria de 1, 2 o 3 cápsulas de Utrogestan® 100mg (Tabla 1).

El área bajo la curva (AUC) fue linealmente dependiente de la dosis (100-300 mg) después de dosis únicas y bajo condiciones de estabilidad.

Las diferencias inter-individuales en los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} , AUC), reportados en diversos estudios, están dentro del rango de diferencias halladas posterior a la administración oral de otras progestinas. La concentración plasma pico (C_{max}) de progesterona y el área bajo la curva de concentración en plasma/tiempo son mayores cuando la progesterona micronizada se toma con alimentos que en estado de ayuno.

La administración oral incrementa las concentraciones en plasma de los metabolitos de progesterona, principalmente pregnanediol, pregnanolona, pregnanediona, 20- α -dihidroprogesterona y 17-OH-progesterona.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos para la progesterona en el día 1 de los 5 días de tratamiento con 100 mg, 200 mg y 300 mg de progesterona micronizada oral.

Dosis diaria	100 mg	200 mg	300 mg
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	45.2 ± 4.4	86.9 ± 11.5*	148.4 ± 15.6*
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) (dosis normalizada)	0.45 ± 0.04	0.43 ± 0.12	0.49 ± 0.16
C_{max} (ng/ml)	6.5 ± 1.8	13.8 ± 2.9*	32.3 ± 7.8*
C_{max} (ng/ml) (dosis normalizada)	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.03	0.11 ± 0.08*
T_{max} (h)	2.7 ± 1.0	2.2 ± 1.4	2.0 ± 1.4

* Los valores difieren de manera significativa de los valores a otras dosis ($p < 0.05$). Cada valor es la media \pm error estándar de los datos tomados de 15 sujetos.

Se ha demostrado que se presenta retención y concentración de progesterona en los tejidos diana, como el endometrio, después de la administración de Utrogestan®. Los niveles de progesterona alcanzados en el endometrio 12 horas después de la última dosis de Utrogestan® fueron significativamente más altas que en el grupo de control sin tratamiento.

La administración oral de progesterona se encuentra limitada por su alta y rápida biotransformación y desactivación hepática que es mayor a 80%, por lo que desde su descubrimiento fue desechada esta vía para la práctica clínica y así la vía parenteral con una liberación sostenida y prolongada se puede considerar como óptima para esta hormona. Los esteroides 19 no poseen actividad adecuada por la vía oral porque el sustituyente etinil en C1 hace muy lento el metabolismo en el hígado.

La biodisponibilidad de la progesterona por vía oral se ha estimado en aproximadamente 25%, mejora notablemente si se trata de progesterona micronizada en combinación con un vehículo lipofílico. (2013, Orizaba) Estudios realizados en humanos con progesterona natural en forma micronizada y con la adición de vehículos oleosos en la presentación han permitido una absorción y biodisponibilidad mayor de la progesterona.

Farmacocinética tras la administración vaginal

Las concentraciones de progesterona en plasma más elevadas que 10 ng/ml fueron determinadas únicamente después de la administración vaginal de 600 mg/d de progesterona y no después de 300 mg/d vía oral o vaginal. Además, la maduración del endometrio fue inducida después del uso vaginal en mujeres con ovarios no funcionales (*Tabla 2*).

Tabla 2: Los parámetros farmacocinéticos [media \pm SD] después de una dosis repetida de progesterona oral y vaginal como Utrogestan® contra progesterona i.m. en lubricante en mujeres con ovarios no funcionales.

	Oral 300 mg/d n = 15	Vaginal 300 mg/d n = 12	Vaginal 600 mg/d n = 10
T _{max} (h)	2.8 \pm 2.0	5.5 \pm 3.4	5.0 \pm 3.3
C _{max} (ng/ml)	9.6 \pm 6.7	10.3 \pm 5.7	15.4 \pm 4.3
C _{promedio} (ng/ml)	5.4 \pm 2.4	8.0 \pm 4.0	11.6 \pm 3.5
AUC ₀₋₂₂ (ng·h/ml)	118.5 \pm 53.7	176.8 \pm 88.6	255.8 \pm 78.0

Se demostró que la aplicación vaginal de Utrogestan® está asociada a una liberación retardada de progesterona y a una proporción elevada de sustancia madre contra metabolitos.

Biodisponibilidad

Concentraciones aceptables de progesterona fueron observadas después de dosis pequeñas de progesterona (por ejemplo, 100 mg/día) administradas vía vaginal, donde la C_{max} de 13.97 ng/mL pudo ser detectada dentro de las 3 h, en la mayoría de los casos, seguidas a la administración de 100 mg de progesterona por vía vaginal.

La correlación entre la dosis de progesterona y los niveles plasmáticos no han mostrado diferencia, en un estudio donde se compararon los valores del área bajo la curva (AUC) no se observaron diferencias significativas entre una dosis diaria de 200 vía oral y otra de 400 mg vía vaginal. En el cuadro 5 se muestran los resultados de un estudio realizado por Lignieres, en el cual se obtuvieron los niveles de diferentes dosis (media \pm SD). En este estudio las concentraciones plasmáticas de progesterona encontradas fueron de 4.7 \pm 0.8 ng/mL después de la administración vaginal, y de 1.5 \pm 0.2 por vía oral de 100 mg de progesterona.

Las concentraciones plasmáticas de progesterona regresan a valores normales dentro de las 6 h cuando es administrada por vía oral, mientras que los valores de progesterona se mantuvieron en niveles mayores que los basales cuando la administración fue vía vaginal.

Los resultados muestran que la biodisponibilidad de la progesterona es mayor cuando se administra por vía vaginal comparada con la vía oral. Además, la progesterona natural vaginal alcanza concentraciones endometriales 14 veces más altas que la sérica después de su aplicación.

Farmacodinamia para la administración oral

Absorción

Tras la administración oral, la progesterona micronizada se absorbe por el tracto digestivo. Los niveles de progesterona en la sangre aumentan desde la primera hora y alcanzan su nivel pico en plasma de 1-3 horas.

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en voluntarios sanos han demostrado que después de la administración oral de dos cápsulas de 100 mg (200 mg), el nivel de progesterona en plasma aumentó hasta alcanzar la C_{máx} de 13.8 ng / ml \pm 2.9 ng / ml en 2,2 \pm 1,4 horas. La vida media de eliminación observada fue de 16,8 \pm 2,3 horas.

	Oral (200 mg)		
	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
Número de pacientes	18	18	18
Progesterona			
- Media	88.75	125.56*	10.0*
- Desviación estándar	117.18	149.20	2.5
5 α -pregnanediona			
- Media	204.65	352.08+	11.6+
- Desviación estándar	198.15	207.59	3.5
5 β -pregnanediona			
- Media	9.35	9.35	--
- Desviación estándar	10.69	9.87	--
5 α -pregnenolona			
- Media	30.48	140.77	--
- Desviación estándar	23.19	67.06	--
5 β -pregnenolona			
- Media	28.87	48.73	--
- Desviación estándar	28.41	40.45	--

Aunque hubo variaciones interindividuales, las características farmacocinéticas individuales se mantuvieron durante varios meses, lo que indica las respuestas previsibles del fármaco.

Tras el uso oral de Progesterona ocurre un rápido incremento en la concentración plasma, seguida de un decremento gradual, tiene efecto de primer paso hepático que genera metabolitos activos con actividad biológica. Además, tiene actividad específica en diferentes órganos blanco (mamas, ovario, tubas uterinas, útero, cerebro, entre otros).

Distribución

La progesterona se une a las proteínas séricas en aproximadamente el 96% -99%, principalmente a la albúmina sérica (50% -54%) y transcortina (43% -48%).

Metabolismo

La vida media de la progesterona natural es de alrededor de 5 min, y la hormona que se metaboliza principalmente en el hígado (primer paso) a través del sistema citocromo P450 por hidroxilación oxidativa hasta generar metabolitos hidroxilados y sus conjugados, sulfato y glucoronido, que se eliminan en la orina y 20% en heces. Un metabolito urinario importante específico es el pregnano-3alfa,20alfa,diol; su medición en orina y plasma se utiliza como un índice de la secreción de progesterona endógena.

La progesterona se metaboliza principalmente en el hígado. Después de la administración oral, los principales metabolitos en plasma son 20 α Δ hidroxilado 4 α- pregnenolona y 5 α-dihydroprogesterona. Algunos metabolitos de progesterona se excretan por la bilis y estos pueden ser desconjugados y posteriormente metabolizados en el intestino vía reducción, dehidroxilación y epimerización.

Los principales metabolitos plasmáticos y urinarios son similares a los encontrados en la secreción fisiológica del cuerpo lúteo.

Eliminación

La eliminación urinaria se observa para 95% en forma de metabolitos glucuroconjugados, principalmente 3 α, β-5 pregnanediol (pregnandioli).

Farmacodinamia para la administración vaginal

Absorción

Después de la administración vaginal, la progesterona micronizada se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos estables en el intervalo de 4-12 ng / ml, dependiendo de la dosis diaria, con mucho menos variación entre sujetos que después de la administración oral.

	Vaginal (200 mg)			Vaginal (400 mg)		
	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
Número de pacientes	18	18	18	18	18	18
Progesterona						
- Media	10.12	357.91°	10.8°	5.81	231.85+	11.5+
- Desviación estándar	2.61	172.18	2.2	1.53	115.80	5.6
5 α -pregnanediona						
- Media	1.56	72.14°	18.0°	0.88	43.79‡	16.9‡
- Desviación estándar	0.48	40.87	6.1	0.36	21.05	6.6
5 β -pregnanediona						
- Media	--	--	--	--	--	--
- Desviación estándar	--	--	--	--	--	--
5 α -pregnenolona						
- Media	0.84	21.01	--	0.48	16.33	--
- Desviación estándar	0.45	17.34	--	0.19	11.50	--
5 β -pregnenolona						
- Media	--	--	--	--	--	--
- Desviación estándar	--	--	--	--	--	--

Distribución

Tras la aplicación vaginal de progesterona, se producen concentraciones estables y consistentes en los tejidos, no tiene efecto de primer paso hepático, lo que confiere especificidad de acción en el sitio donde se aplica y mínimos efectos adversos.

Metabolismo

La administración de progesterona por vía vaginal no requiere del metabolismo hepático. Se ha encontrado que también ocurre su biotransformación en riñón, cerebro, útero y piel.

Después de la administración vaginal, sólo se detectan bajos niveles plasmáticos de pregnenolona y 5α-dihydroprogesterona, debido a la falta de metabolismo de primer paso.

Eliminación

La eliminación urinaria se observa para 95% en forma de metabolitos glucuroconjugados, principalmente 3 α, β-5 pregnanediol (pregnandiol).

Mecanismo de acción:

La progesterona es una hormona natural que se une a receptores específicos para inducir efectos progestacionales específicos. Como resultado de esta unión, la progesterona es capaz de interferir con los sitios de unión de otros esteroides. Por lo tanto, la progesterona natural tiene actividad antiestrogénica, progestágena, antiandrogénica, antimineralocorticoide y metabólica:

Actividad antiestrogénica: La progesterona contrarresta el efecto mitogénico («hiperplásico») de los estrógenos a través de la reducción del número de receptores estrogénicos en los tejidos sensibles y el incremento de la conversión del estradiol a estrona, estrógeno de menor actividad.

Actividad progestágena: La progesterona es responsable de los cambios secretores que ocurren en el tejido endometrial, tubárico y vaginal durante el ciclo menstrual, de la relajación del miometrio y de otras variedades de musculatura lisa, incluyendo la capa muscular de la pared de los vasos sanguíneos. Juegan un papel fundamental en el mantenimiento del embarazo a través de la inhibición de la contractilidad del miometrio. Antagonizan la acción de la oxitocina, disminuyendo la respuesta contráctil de la misma. También inhibe la motilidad y actividad peristáltica de las trompas. La progesterona también tiene acción inmunológica para prevenir el rechazo inmunológico del feto. Se atribuye a la progesterona una inhibición de las funciones de los linfocitos T, que contribuyen a ese estado inmunitario de trasplante. Estas acciones han provocado el uso de la progesterona ante la amenaza de aborto o en el aborto habitual.

Actividad antiandrogénica: A diferencia de las progestinas sintéticas la progesterona carece totalmente de efectos androgénicos y por el contrario inhibe competitivamente a los metabolitos de la testosterona.

Actividad antimineralocorticoide: tiene efecto agonista en la aldosterona, con lo que incrementa la excreción tubular de sodio y agua.

Actividad metabólica: la progesterona aumenta los triglicéridos (por incremento de los VLDLs), el colesterol LDL y disminuyen el HDL, efectos que favorecen la aterogénesis y la aparición de enfermedades cardiovasculares. Este efecto es opuesto al que producen los estrógenos.

Efecto sobre tejido mamario: La progesterona produce proliferación de los acinos mamarios, complementando la acción estrogénica sobre los conductos galactóforos. La glándula mamaria se prepara así para la secreción láctea que se producirá después del parto por efectos de la prolactina y cuando ya han desaparecido los estrógenos y la progesterona.

6. CONTRAINDICACIONES:

Alergia conocida o hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las cápsulas contienen aceite de arachis y no debe ser administrado a pacientes alérgicas a los cacahuates.

- Sangrado vaginal sin diagnóstico
- Carcinoma mamario o de vías genitales
- Tromboflebitis
- Trastornos tromboembólicos
- Hemorragia cerebral
- Porfiria
- Enfermedades graves del hígado (hepatitis, ictericia colestásica, tumores hepáticos, síndrome de Rotor, síndrome de Dubin -Johnson)

Está documentado un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso con el uso de píldoras anticonceptivas y TRH oral relacionada con el componente de estrógeno. Ningún estudio ha evaluado el efecto del componente de progestina sola en la TRH. Sin embargo, se ha demostrado que la progesterona natural asociada con estradiol transdérmico no tiene influencia negativa alguna en las variables hemostáticas en comparación con la combinación de estrógenos-progesterona oral.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal:

Ningún estudio formal ha evaluado el efecto de la enfermedad hepática o renal en la eliminación de la progesterona. Sin embargo, dado que la progesterona se metaboliza en el hígado y se elimina a través de los riñones, está contraindicado el uso en pacientes con una disfunción hepática o renal severa. Si el tratamiento con progesterona está indicado en pacientes con disfunción hepática o renal de leve a moderada, estas pacientes deben estar bajo monitoreo constante y cuidadoso.

7. PRECAUCIONES GENERALES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones:

Antes de utilizar progesterona (y después de ello, a intervalos regulares), se debe examinar a cada mujer. Debe tomarse un historial clínico personal y familiar y se recomienda que el examen físico incluya una referencia especial a los órganos mamarios y pélvicos, así como una citología cervical.

Las cápsulas de progesterona deben usarse con cuidado en pacientes que tengan condiciones que pudieran verse agravadas por la retención de líquidos (p.ej., cardiopatía, enfermedad renal, epilepsia, migraña, asma); en pacientes con un historial de depresión, diabetes, disfunción hepática leve a moderada, migraña.

Advertencias:

Las cápsulas de progesterona no son adecuadas para su uso como método anticonceptivo.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

Diversos estudios en mujeres expuestas a la progesterona no han demostrado ningún aumento significativo en las malformaciones del feto. El uso del medicamento no está contraindicado durante el embarazo aún en las primeras semanas. La decisión de emplear Utrogestan® durante el embarazo corresponde al médico tratante, quien durante su uso establece una vigilancia cercana.

Lactancia

Cantidades detectables de progesterona pueden pasar a la leche materna. El efecto posible en el lactante no ha sido determinado. El uso de Utrogestan no está indicado durante la lactancia.

9. REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS SECUNDARIOS:

Vía oral

Clasificación de órganos	Efectos indeseables frecuentes $\geq 1/100$; $< 1/10$	Efectos adversos poco frecuentes $\geq 1/1000$; $< 1/100$	Efectos indeseables raros $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$	Efectos indeseables muy raros $\leq 1/10\ 000$
Sistema reproductor y trastornos mamarios	Periodos alterados Amenorrea Sangrado intercurrente	Mastodinia		
Trastornos del SNC	Cefalea	Somnolencia Sensaciones vertiginosas fugaces		Depresión
Trastornos gastrointestinales		Vómito Diarrea Constipación	Naúsea	
Trastornos hepatobiliares		Ictericia Colestásica		
Trastornos del sistema inmune				Urticaria
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Prurito y acné		Cloasma

La somnolencia y / o sensaciones vertiginosas fugaces se observan sobre todo en hipoestrogenemia concomitante. Estos efectos desaparecen inmediatamente sin comprometer el beneficio del tratamiento cuando las dosis se reducen o la estrogenemia se incrementa.

Si la secuencia de tratamiento se inicia muy temprano en el mes, sobre todo antes del día 15 del ciclo, el ciclo se puede acortar o puede ocurrir un sangrado intercurrente.

Cambios en los períodos de amenorrea o sangrado intercurrente se han observado y asociado con el uso de progesterona en general.

Vía vaginal

A pesar de la posibilidad de irritación local (lecitina de soya), no se ha reportado intolerancia local significativa (ardor, prurito o secreción aceitosa) en los diferentes estudios clínicos.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

La administración concomitante con la ingestión de alimentos aumentó la biodisponibilidad de cápsulas de progesterona micronizada administrada por vía oral.

El metabolismo de las cápsulas de progesterona por los microsomas del hígado humano fue inhibido por el ketoconazol (IC₅₀ <0,1 M ketoconazol es un conocido inhibidor de citocromo P450). Por tanto, estos datos sugieren que el ketoconazol puede aumentar la biodisponibilidad de la progesterona. La relevancia clínica de los hallazgos in vitro es desconocida.

La progesterona puede interferir con el efecto de la bromocriptina y puede elevar la concentración de plasmática de ciclosporina.

El metabolismo de las cápsulas de progesterona por los microsomas hepáticos fue acelerada por inductores hepáticos (por ejemplo, barbitúricos, antiepilépticos, rifampicina).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

No hay reportes de carcinogenicidad o mutagénesis utilizando progesterona Cápsulas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACION:

Vía de administración: oral / vaginal.

Debido a la composición de Utrogestan® cápsulas, se puede usar indistintamente por vía oral o vaginal de acuerdo a la evaluación del médico tratante. Sin importar la indicación y vía de administración, las dosis sugeridas no deben excederse.

En la **vía oral** Utrogestan® debe tomarse con los alimentos, de preferencia por la noche antes de acostarse.

Para la **vía vaginal** y previo lavado de las manos, Utrogestan® debe insertarse profundamente en la vagina, de preferencia por la noche o cuando la paciente permanezca acostada durante al menos 1 hora para permitir la absorción y evitar el escurrimiento. Se recomienda lavar las manos después de la aplicación vaginal.

La dosis de progesterona micronizada (Utrogestan®) en los diferentes estados de insuficiencia de progesterona varía de acuerdo a la causa:

- En la **insuficiencia lútea (síndrome pre-menstrual, mastopatía benigna, menstruación irregular, premenopausia)** la pauta de tratamiento habitual es de 200 a 300 mg por día: 200 mg en una dosis única por la noche antes de acostarse, o 300 mg en 2 dosis divididas (200 mg antes de acostarse y 100 mg por la mañana si es necesario), 10 días por ciclo, por lo general del día 17 al día 26.

- En la **terapia de reemplazo hormonal** en mujeres que reciben estrógenos aislados existe un aumento del riesgo de cáncer de endometrio que debe ser contrarrestado con la administración de progesterona.

- Una dosis (100 mg) se puede dar a la hora de dormir desde el día 1 hasta el día 25 de cada ciclo terapéutico, siendo menor la hemorragia por privación con este programa de tratamiento.
- Dos dosis (cada una de 100 mg o una dosis única de 200 mg) en la noche antes de acostarse, de 12 a 14 días por mes, o las dos últimas semanas de cada ciclo de tratamiento. Este tratamiento debe ser seguido por la discontinuación total de cualquier terapia de reemplazo durante aproximadamente una semana en la que a menudo se observa una hemorragia por privación

- **Soporte durante la insuficiencia ovárica o insuficiencia ovárica completa de mujeres que carecen de la función ovárica (donación de ovocitos).** 100 mg de progesterona micronizada al día en los días 13 y 14 del ciclo de transferencia, seguido de 200 mg de progesterona micronizada por día del día 15 hasta el día 25 del ciclo, en una o dos dosis divididas por día y luego, desde el día 26 del ciclo o en el caso de embarazo, esta dosis puede ser aumentada a un máximo de 600 mg / día dividida en 3 dosis. Esta dosificación será continuada hasta el día 60 y luego no más de la semana 12 de embarazo.

- **Soporte o suplementación de la fase lútea en los ciclos de fertilización in vitro.** La dosis recomendada es de 400 a 600 mg / día, dividido en dos a tres dosis, desde el día de la inyección de hCG (Hormona Gonadotrópica humana) hasta la semana 12 de embarazo.

- **Soporte o suplementación de la fase lútea durante ciclos espontáneos o inducidos,** en caso de subfertilidad o infertilidad primaria o secundaria, en particular debido a anovulación la dosis recomendada es de 200 a 300 mg / día, en dos dosis divididas desde el día 17 del ciclo durante 10 días. El tratamiento deberá renovarse rápidamente si la menstruación no se reanuda y se diagnosticó embarazo, hasta la semana 12 de embarazo.

-**Amenaza de aborto** involuntario temprano o prevención de aborto involuntario recurrente debido a insuficiencia lútea la dosis recomendada es de 200 a 400 mg / día dividida en dos dosis hasta la semana 12 de embarazo.

- **Prevención del parto prematuro** en mujeres por tener un cuello uterino corto o con historia de parto prematuro espontáneo la dosis habitual es de 200 mg / día, al acostarse, entre la semana 22 y la semana 36 de embarazo.

La vía vaginal puede ser empleada a juicio del médico cuando la vía oral no pueda ser empleada, por ejemplo, en casos de somnolencia, mareos, náusea, vómito incoercible o en casos en los que se desee obtener una mayor concentración en útero.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

La toxicidad de la progesterona es baja. Los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y somnolencia. Si es necesario, se puede proporcionar tratamiento sintomático.

15. PRESENTACIONES:

Cajas con blíster con 15, 30 cápsulas de 100 mg

Cajas con blíster con 14 cápsulas de 200 mg

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.
Protéjase de la luz

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Consérvese la caja bien cerrada
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre durante la lactancia.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx
farmacovigilancia.mexico@besins-healthcare.com

18. NOMBRE Y DIRECCION DEL LABORATORIO FABRICANTE

Hecho en Francia por:
Laboratoires Besins International
13, Rue Périer 92120, Montrouge, Francia.

19. NUMERO DE REGISTRO DE REGISTRO SANITARIO

Reg. No. 188M93 SSA IV.