FARLUTALE
MEDROXIPROGESTERONA ACETATO
Comprimidos

Industria argentina | Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de FARLUTALE 2,5 mg contiene:

Medroxiprogesterona acetato	2,500 mg
Almidón de maíz	6,667 mg
Lactosa granulada	79,767 mg
Avicel	10,000 mg
Indigo Carmín LA (14%)	0,067 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg

Cada comprimido de FARLUTALE 10 mg contiene:

Medroxiprogesterona acetato	10,000 mg
Almidón de maíz	7,500 mg
Lactosa granulada	73,247 mg
Avicel	8,000 mg
Amarillo Ocaso LA (45%)	0,003 mg
Amarillo de Quinoleína LA (30%)	0,250 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Progestágeno.

INDICACIONES
Amenorrea secundaria; sangrado uterino anormal debido a disbalance hormonal, en ausencia de patología orgánica, tal como fibromas o cáncer. También se indica para reducir la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas, que reciben tratamiento estrogénico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinamia

La medroxiprogesterona acetato (MPA) administrada oral o parenteralmente en las dosis recomendadas a mujeres con estrógeno endógeno adecuado, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han notado efectos androgénicos y anabólicos, pero el fármaco aparentemente carece de actividad estrogénica importante. Mientras que MPA administrado parenteralmente inhibe la producción de gonadotropina, que a su vez previene la maduración folicular y ovulación, los datos disponibles indican que esto no se produce cuando la posología oral recomendada usualmente se administra como dosis diarias únicas.

Farmacocinética
Se determinó la farmacocinética de MPA en 20 mujeres posmenopáusicas después de la administración de dosis únicas de ocho comprimidos de MPA 2,5 mg o una administración única de dos comprimidos de MPA 10 mg en ayunas. En otro estudio, se determinó la farmacocinética en estado estable de MPA en ayunas en 30 mujeres postmenopáusicas después de la administración diaria de un comprimidos de MPA 10 mg por 7 días. En ambos estudios, MPA se cuantificó en suero utilizando un método de espectrometría de masa-cromatografía de gas (GC-MS) validado. Los estimados de los parámetros farmacocinéticos de MPA después de la dosis únicas y múltiples de comprimidos de MPA fueron altamente variables y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (SD) para medroxiprogesterona acetato (MPA)

Comprimido Concentración	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$Auc_{0-(\infty)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/f (L)	CL/f (mL/min)
Dosis única						
2 × 10 mg	1,01 (0,599)	2,65 (1,41)	6,95 (3,39)	12,1 (3,49)	78024 (47220)	64110 (42662)
8 × 2,5 mg	0,805 (0,413)	2,22 (1,39)	5,62 (2,79)	11,6 (2,81)	62748 (40146)	74123 (35126)
Dosis múltiple						
10 mg *	0,71 (0,35)	2,83 (1,83)	6,01 (3,16)	16,6 (15,0)	40564 (38256)	41963 (38402)

*Después de la dosis del Día 7

Absorción: La medroxiprogesterona acetato (MPA) oral se absorbe con rapidez y la concentración máxima se alcanza dentro de las 2 a 4 horas.
La administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad de la MPA. Una dosis de MPA oral de 10 mg tomada inmediatamente antes o después de una comida incrementó el promedio de la concentración plasmática máxima de la MPA (50 a 70%) y el área bajo la curva de concentración plasmática (18 a 33%). Los alimentos no modificaron la vida media de la MPA.

Distribución: La MPA se une a proteínas en aproximadamente un 90%, principalmente a la albúmina; la MPA no se une a las globulinas fijadoras de la hormona sexual.

Metabolismo: Después de la dosis oral, la MPA se metaboliza ampliamente en el hígado vía la hidroxilación de la cadena lateral con la subsiguiente conjugación y eliminación en la orina.

Eliminación: La mayor parte de los metabolitos de la MPA se excretan en la orina como conjugados glucurónidos y, en cantidades mínimas, como sulfatos.

Poblaciones específicas
Insuficiencia hepática
La medroxiprogesterona acetato se elimina, casi exclusivamente, vía metabolismo hepático. En 14 pacientes con enfermedad hepática avanzada, la disposición de MPA se vio considerablemente alterada (disminución de la eliminación). En pacientes con hígado graso, el porcentaje medio excretado de la dosis en el análisis de orina de 24 horas, como MPA intacto después de una dosis de 10 mg o 100 mg, fue de 7,3% y 6,4%, respectivamente.

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de medroxiprogesterona acetato.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Amenorrea secundaria
La dosis a utilizar es de 5 a 10 mg durante un lapso de 5 a 10 días. Una dosis para inducir una transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos es 10 mg de medroxiprogesterona a diario por 10 días. En caso de amenorrea secundaria la terapia puede comenzar en cualquier momento. La pérdida de sangre se verificará dentro de los 3 a 7 días de suspendida la medicación.

Sangrado uterino anormal por disbalance hormonal y en ausencia de patología orgánica (miomatosis,

cáncer)
La dosis a utilizar es de 5 a 10 mg diarios por un lapso de 5 a 10 días comenzando el día 16 ó 21 del ciclo. Para producir una transformación secretoria óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos, se sugiere 10 mg de medroxiprogesterona acetato a diario por 10 días comenzando en el día 16 del ciclo .La pérdida de sangre se verificará dentro de los 3 a 7 días de suspendida la medicación. Los pacientes con una historia pasada de episodios recurrentes de sangrado uterino anormal pueden beneficiarse del ciclo menstrual planeado con medroxiprogesterona acetato.

Reducción de la hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas que reciben 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados
Cuando se prescribe estrógeno para una mujer postmenopáusica con útero, también se debe iniciar un progestágeno para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Una mujer sin útero no necesita progestágeno. El uso de estrógeno, solo o en combinación con un progestágeno, debe ser con la dosis efectiva más baja y por el tiempo de duración más corto consistente con las metas y riesgos del tratamiento para cada mujer. Las pacientes deben ser reevaluadas periódicamente según sea clínicamente apropiado (por ejemplo, intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si el tratamiento sigue siendo necesario (ver ADVERTENCIAS). Para las mujeres que tienen útero, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, como muestreo del endometrio, cuando se indica, para descartar una malignidad en casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado.
Farlutale pueden administrarse en dosificaciones de 5 ó 10 mg al día por 12 a 14 días consecutivos al mes, en mujeres postmenopáusicas que reciben 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados, comenzando en el 1er día del ciclo o el 16to día del ciclo.
Las pacientes deben comenzar con la dosis más baja.
La dosis efectiva más baja de medroxiprogesterona acetato no se ha determinado.

CONTRAINDICACIONES
La medroxiprogesterona acetato está contraindicada en pacientes con las siguientes condiciones:
- Sangrado genital anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado o con antecedentes.
- Neoplasia dependiente de estrógeno o progesterona conocida o sospechada.
- Trombosis venosa profunda activa, embolia pulmonar o antecedentes de estas afecciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio), o antecedentes de estas afecciones.
- Reacción anafiláctica conocida o angioedema medroxiprogesterona.
- Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Sospecha de embarazo o embarazo confirmado.

ADVERTENCIAS
Trastornos Cardiovasculares
No se deben emplear estrógenos con o sin progestágenos para la prevención de enfermedades cardiovasculares.
El subestudio de estrógeno más progestágeno de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés Women's Health Initiative) informó de un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (IM) en mujeres postmenopáusicas (50 a 79 años de edad) durante 5,6 años de tratamiento con estrógenos conjugados orales diarios de (EC) [0,625 mg] combinados con medroxiprogesterona acetato (MPA) [2,5 mg], en relación al placebo.
Si estos eventos ocurren o se sospecha de los mismos, se debe descontinuar inmediatamente la terapia de estrógenos más progestágeno.
Se debe manejar apropiadamente los factores de riesgo para enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, uso de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolia venosa (TEV) (por ejemplo, historia personal o historia familiar de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico).

a. Accidente cerebrovascular
En el subestudio de estrógeno más progestágeno de la WHI, se informó un riesgo incrementado de manera estadísticamente significativa de accidente cerebrovascular en mujeres de entre 50 y 79 años que seguían el tratamiento con EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) en comparación con las mujeres en el mismo grupo etario que tomaban placebo (33 en comparación con 25 por 10.000 mujeres/años). El incremento en el riesgo se demostró después del primer año y persistió.
Si se produce o se sospecha de un accidente cerebrovascular, se debe suspender de inmediato la terapia con estrógeno más progestágeno.

b. Enfermedad cardíaca coronaria
En el subestudio de estrógeno más progestágeno de WHI, no se informó un incremento del riesgo estadísticamente significativo de los eventos de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres que reciben EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) diarios en comparación con mujeres que reciben placebo (41 frente a 34 por 10.000 mujeres/años). Se demostró un incremento en el riesgo relativo en el año 1 y una tendencia hacia una disminución del riesgo relativo se informó en los años 2 hasta 5.
En mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n= 2.763, edad promedio de 66,7 años) en una prueba clínica controlada de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Estudio Cardíaco y de Reemplazo de Estrógenos/ Progestágeno [HERS]), el tratamiento con EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) diarios no demostró ningún beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con EC más MPA no redujo la tasa general de eventos de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía coronaria establecida. Hubo más eventos de enfermedad cardíaca coronaria en el grupo tratado con EC más MPA que en el grupo de placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientos veintiún (2.321) mujeres del ensayo HERS original aceptaron participar en una extensión de etiqueta abierta de HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue 2,7 años adicionales, por un total de 6,8 años en general. Las tasas de eventos enfermedad cardíaca coronaria fueron comparables entre las mujeres en el grupo de EC más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

c. Tromboembolismo Venoso
En el subestudio de estrógeno más progestágeno de WHI, se informó una tasa dos veces superior estadísticamente significativa de TEV (TVP y EP) en mujeres que reciben EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) diariamente en comparación con mujeres que reciben placebo (35 frente a 17 por 10.000 mujeres/años).También se demostraron incrementos estadísticamente significativos en el riesgo de ambos TVP (26 frente a 13 por 10.000 mujeres/años) y EP (18 frente a 8 por 10.000 mujeres/años). Se demostró un incremento en el riesgo de TEV durante el primer año y éste persistió. Si se produce o se sospecha de un TEV, se debe suspender de inmediato el tratamiento de estrógeno más progestágeno.
De ser factible, se debe suspender el tratamiento con estrógeno más progestágeno al menos de 4 a 6 semanas antes de la cirugía del tipo asociado con un incremento en el riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongados.

Neoplasias malignas
a. Cáncer de mama
Se ha informado que el empleo del tratamiento conjunto con estrógeno y progestágeno oral en mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo.
Los progestágenos con estrógenos deben prescribirse a las dosis más bajas efectivas y por la duración más corta consistente con las metas y riesgos del tratamiento para cada mujer.
La prueba clínica randomizada más importante que brinda información sobre cáncer de mama en consumidores de estrógeno más progestágeno es el subestudio de la WHI de EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) diarios. Después de una media de seguimiento de 5,6 años, el subestudio de estrógeno más progestágeno informó un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con consumo de EC más MPA diarios.

En este subestudio, se informó el uso anterior de tratamiento de estrógeno solo o de estrógeno más progestágeno en 26% de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,24, y el riesgo absoluto fue 41 frente a 33 casos por 10.000 mujeres-años, para EC más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,86 y el riesgo absoluto fue 46 frente a 25 casos por 10.000 mujeres/años, para EC más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron ningún uso previo de terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,09 y el riesgo absoluto fue 40 frente a 36 casos por 10.000 mujeres/años, para CE más MPA en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, con mayor probabilidad de ser positivos para nódulos, y diagnosticados en una etapa más avanzada en el grupo de EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) en comparación con el grupo de placebo. La enfermedad metastática fue rara sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronóstico como subtipo histológico, grado y estado del receptor hormonal no difirieron entre los grupos.

De acuerdo con el ensayo clínico de la WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo de cáncer de mama para la terapia de estrógeno más progestágeno, y un menor riesgo para la terapia de estrógeno solo, después de varios años de administración. El riesgo aumentó con la duración de administración y pareció regresar a su valor basal después de unos 5 años posterior al cese del tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después del cese). Los estudios observacionales también sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se volvió aparente antes, con el tratamiento de estrógeno más progestágeno, en comparación con el tratamiento de estrógeno solo. Sin embargo, estos estudios no han encontrado una variación importante en el riesgo de cáncer de mama entre las distintas combinaciones de estrógeno más progestágeno o vías de administración.
En ausencia de datos comparables, estos riesgos deben asumirse como similares para otras dosis de EC y MPA y otras combinaciones y formas farmacéuticas de estrógenos y progestágenos.

Se ha informado que el uso de estrógeno más progestágeno resulta en un incremento en mamografías anormales que requieren de evaluación adicional. Todas las mujeres deben recibir anualmente exámenes de mama por un proveedor sanitario y realizarse auto-evaluaciones de mama mensual. Además, los exámenes de mamografía deben programarse en base a la edad de la paciente, factores de riesgo y resultados de mamografía anterior.

b. Cáncer de endometrio
Se ha informado un incremento del riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia de estrógenos no opuesta en mujeres con útero. El riesgo de cáncer de endometrio informado entre las usuarias de estrógenos no opuestos es alrededor de 2 a 12 veces superior que en las no usuarias, y parece dependiente de la duración del tratamiento y en la dosis de estrógenos. La mayoría de estudios no muestra un riesgo significativo mayor asociado con el uso de estrógenos por menos de 1 año. El riesgo mayor parece estar asociado con el uso prolongado, con incremento del riesgo de 15 a 24 veces por 5 a 10 años o más. El riesgo ha demostrado persistir por al menos 8 a 15 años después de descontinuar la terapia de estrógenos.

La vigilancia clínica para todas las mujeres que utilizan terapia de estrógeno más progestágeno es importante. Se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, incluyendo muestreo del endometrio cuando se indica, para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado. No hay evidencia que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente que los estrógenos sintéticos de dosis de estrógeno equivalente. La adición de progestágeno a la terapia de estrógeno ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, la cual podría ser un precursor del cáncer de endometrio.

c. Cáncer de ovario
El subestudio de estrógenos más progestágeno de WHI informó un aumento del riesgo estadísticamente no significativo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer

de ovario para EC más MPA frente al placebo fue 1,58 (95% IC, 0,77-3,24). El riesgo absoluto para EC más MPA fue 4 frente a 3 casos por 10.000 mujeres/años. En algunos estudios epidemiológicos, la administración de productos de estrógeno más progestágeno y estrógeno solo, en particular por 5 años o más, ha estado asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario. No obstante, la duración de exposición asociada con un mayor riesgo no es coherente entre todos los estudios epidemiológicos, y algunos informan carencia de asociación.

Demencia probable
No se deben emplear estrógenos con o sin progestágenos para la prevención de demencia.

El Women's Health Initiative Memory (WHIMS), un estudio auxiliar de WHI, sobre estrógeno más progestágeno, informó de un aumento del riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres postmenopáusicas de 65 años de edad o más durante 4 años de tratamiento con EC (0,625 mg) diarios combinados con MPA (2,5 mg), en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

En el estudio auxiliar WHIMS una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años fueron randomizadas a EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) diarios o placebo. Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en el grupo de EC más MPA y 21 mujeres en el grupo de placebo fueron diagnosticadas con demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable para EC más MPA frente al placebo fue 2,05 (95% IC, 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable para EC más MPA frente al placebo fue 45 frente a 22 casos por 10.000 mujeres/años.

Anormalidades visuales
Discontinuar la administración del tratamiento de estrógeno más progestágeno si aún no se ha concluido la evaluación si se produce una pérdida súbita parcial o total de la visión, o si se observa la aparición repentina de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, la terapia de estrógeno más progestágeno debe discontinuarse permanentemente.

PRECAUCIONES
General
- Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha sido sometida a histerectomía

Los estudios de la adición de un progestágeno por 10 o más días de un ciclo de administración de estrógeno o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han informado una incidencia menor de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento de estrógenos solos. La hiperplasia endometrial podría ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen riesgos posibles que podrían estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con regímenes de estrógeno solo. Éstos incluyen un aumento del riesgo de cáncer de mama.

- Sangrado vaginal anormal inesperado

En casos de sangrado vaginal anormal inesperado, están indicadas medidas de diagnóstico adecuadas.

- Presión arterial elevada

La presión arterial debe monitorearse en intervalos regulares con terapia de estrógeno más progestágeno.

- Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente, la terapia de estrógeno más progestágeno puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Tenga en cuenta la suspensión del tratamiento si se produce pancreatitis.

- Insuficiencia hepática y/o antecedentes de ictericia colestática

Los estrógenos asociados a progestágenos pueden ser pobremente metabolizados en mujeres con función hepática alterada. Se debe tener cuidado en mujeres con historia de ictericia colestática asociada con el uso pasado de estrógeno o con ictericia gestacional. En caso de recurrencia de la ictericia, la medicación deberá ser discontinuada.

- Retención de líquidos

Los progestágenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Se deberá tener especial cuidado, cuando se prescribe estrógeno asociado a progestágeno a pacientes que tengan algún tipo de condiciones médicas que podrían ser influenciadas por este factor, como insuficiencia cardíaca o renal.

- Hipocalcemia

La terapia de estrógeno más progestágeno debe utilizarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo, ya que puede producirse hipocalcemia inducida por estrógenos.

- Exacerbación de otras condiciones

La terapia de estrógeno más progestágeno puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

Información para el paciente

Se aconseja a los médicos que conversen con las mujeres a las cuales recetan medroxiprogesterona.

Puede haber un mayor riesgo de defectos menores de nacimiento en niños cuyas madres son expuestas a progestágenos durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo posible para el bebé varón es hipospadia, una afección en la cual la apertura del pene es en el lado inferior en vez de en la punta del pene. Esta condición ocurre naturalmente en aproximadamente 5 a 8 de 1000 nacimientos de niños varones. El riesgo puede aumentar con la exposición a medroxiprogesterona. En las bebés mujeres se puede producir agrandamiento del clítoris y fusión de los labios. Sin embargo, no se ha establecido una asociación clara entre la hipospadia, agrandamiento clitoral y fusión de los labios con el uso de medroxiprogesterona.

Informe a la paciente sobre la importancia de reportar la exposición a medroxiprogesterona al inicio del embarazo.

Carcinogésis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

En perros, la medroxiprogesterona inyectada por vía intramuscular por largos períodos de tiempo, causa nódulos mamarios.

Durante la administración vía oral de medroxiprogesterona en ratas y ratones no se ha encontrado evidencia de efectos carcinogénicos asociados.

La administración continua a largo plazo de la terapia de estrógeno más progesterona ha mostrado un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

No se observaron efectos mutagénicos, en una batería de ensayos de toxicidad genética *in vivo* e *in vitro* con medroxiprogesterona.

La medroxiprogesterona a altas dosis provoca infertilidad, por lo tanto, es esperable que durante el tratamiento con altas dosis se encuentre alterada la fertilidad.

Embarazo

El uso de medroxiprogesterona acetato está contraindicado en mujeres embarazadas.

La administración de MPA durante los primeros 3 meses de embarazo se encuentra contraindicada, porque no se ha comprobado la eficacia en la prevención de abortos. También se asocia con la generación de anomalías en el embrión (hipospadia, agrandamiento clitoral y fusión de los labios).

Sin embargo, no se ha establecido una asociación clara entre estas condiciones con el uso de medroxiprogesterona.
Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le deberá comunicar el riesgo potencial para el embrión.

Lactancia
La MPA no debe ser administrada durante la lactancia. La MPA y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Uso Pediátrico
Farlutale no está indicado en niños. No se han realizado estudios clínicos en la población pediátrica.

Uso geriátrico
No se ha contado con la cantidad suficiente de mujeres geriátricas participantes en estudios clínicos que consuman medroxiprogesterona sola como para determinar si las mayores de 65 años discrepan de sujetos más jóvenes en su respuesta a medroxiprogesterona sola.

Estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer
En el subestudio de estrógeno más progestágeno de la WHI (EC [0,625 mg] más MPA [2,5 mg] diarios frente a placebo), hubo un mayor riesgo relativo de accidente cerebrovascular no mortal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años.

Estudio de la Memoria de Iniciativa de Salud de la Mujer
En los estudios auxiliares de WHIMS de mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años, se detectó un mayor riesgo de desarrollo de demencia probable en mujeres que recibían estrógeno solo o estrógeno más progestágeno cuando se comparó con placebo (ver ADVERTENCIAS, Demencia Probable).

Como ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de entre 65 y 79 años, se desconoce si tales hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes (ver ADVERTENCIAS, Demencia Probable).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
El acetato de medroxiprogesterona (MPA) se metaboliza principalmente in vitro mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa que evalúen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el MPA. Los inductores y/o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de MPA.

Los siguientes resultados de laboratorio pueden verse alterados por el uso de la terapia de estrógeno más progestina:

1. Tiempo de protrombina acelerada, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria; incremento en el conteo de plaquetas; incremento de los factores II, VII antígeno, VIII antígeno, VIII actividad coagulante, IX, X, XII, VII-X complejo, II-VII-X complejo y beta-tromboglobulina; niveles disminuidos de anti-factor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de antitrombina III, incremento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; incremento del antígeno plasminógeno y su actividad.

2. Incremento de los niveles de globulina unida a la tiroides (TBG) que conducen a un aumento de los niveles circulantes totales de hormona tiroidea medida por el yodo unido a proteína (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo, la captación de resina T3 disminuye reflejando la TBG elevada. Las concentraciones de T3 y T4 libres no son alteradas. Las mujeres con terapia de reemplazo de tiroides pueden requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

3. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, por ejemplo, globulina unida a corticosteroides (CBG), globulina unida a hormona sexual (SHBG) conduciendo a un incremento en el corticosteroide circulante y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libres, como la testosterona y el estradiol, pueden disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

4. Aumento de las concentraciones plasmáticas de sub-fracción de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y HDL2, reducción de la concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.

5. Intolerancia a la glucosa

REACCIONES ADVERSAS
Debido a que las pruebas clínicas se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no pueden compararse directamente a las tasas en las pruebas clínicas de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en mujeres que toman medroxiprogesterona acetato, sin tratamiento de estrógenos concomitante:

Sistema genitourinario
Sangrado uterino anormal (irregular, incremento, disminución), cambio en el flujo menstrual, sangrado periovulatorio, manchado, amenorrea, cambios en la erosión cervical y secreciones cervicales.

Mamas
Se ha informado sensibilidad de la mama, mastodinia o galactorrea.

Cardiovascular
Se han informado trastornos tromboembólicos, incluyendo tromboflebitis y embolismo pulmonar.

Gastrointestinal
Náuseas, ictericia colestática.

Piel
Se han producido reacciones de sensibilidad que consisten en urticaria, prurito, edema y erupción generalizada. Se ha informado acné, alopecia e hirsutismo.

Ojos
Lesiones neuro-oculares, por ejemplo, trombosis retinianas y neuritis óptica.

Sistema Nervioso Central
Depresión mental, insomnio, somnolencia, mareos, cefalea, nerviosismo.

Varios
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia y reacciones anafilactoides, angioedema), erupción (alérgico) con y sin prurito, cambio en el peso (aumento o disminución), pirexia, edema/retención de líquidos, fatiga, intolerancia a la glucosa.

Se han informado las siguientes reacciones adversas con terapia de estrógeno más progestágeno.

Sistema genitourinario

Sangrado uterino anormal/manchado, o flujo, sangrado preovulatorio, manchado, dolor dismenorreico/ pélvico, incremento del tamaño de leiomiomas uterinos, vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal, cambio en la cantidad de secreción cervical, cambios en el ectropión cervical, cáncer ovárico, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio.

Mamas
Sensibilidad, agrandamiento, dolor, secreción del pezón, galactorrea, cambios fibroquísticos de la mama, cáncer de mama.

Cardiovascular
Trombosis venosa profunda y superficial, embolismo pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, incremento en la presión arterial.

Gastrointestinal
Náuseas, vómitos, calambres abdominales, distensión abdominal, ictericia colestática, incremento en la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, agrandamiento de hemangiomas hepáticos.

Piel
Cloasma o melasma que puede persistir cuando se descontinúa el fármaco, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, pérdida del cuero cabelludo, hirsutismo, prurito, erupción.

Ojos
Trombosis vascular retiniana, intolerancia a los lentes de contacto.

Sistema Nervioso Central
Cefalea, migraña, mareos, depresión mental, corea, nerviosismo, alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de epilepsia, demencia.

Varios
Aumento o disminución de peso, intolerancia a los carbohidratos, empeoramiento de la porfiria, edema, artralgias, calambres de piernas, cambios en la libido, urticaria, angioedema, reacciones anafilactoides/anafilácticas, hipocalcemia, exacerbación del asma, aumento de los triglicéridos.

SOBREDOSIFICACIÓN
La sobredosis de la terapia de estrógeno más progestágeno puede causar náuseas y vómitos, sensibilidad de las mamas, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y puede ocurrir retiro del sangrado en las mujeres. El tratamiento de la sobredosis consiste en la descontinuación de EC más MPA junto con la implementación del cuidado sintomático apropiado.
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

PRESENTACIÓN
FARLUTALE 2,5 MG: Envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos.
FARLUTALE 10 MG: Envases que contienen 20 y 50 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACIÓN
Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25°C.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 23.452

PFIZER S.R.L.
Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de última revisión: .../.../...
LPD: 16/Enero/2009

Para mayor información respecto del producto, comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000