

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL
Forma farmacéutica:	Inyección IM
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de 5 ampolletas de vidrio ámbar con 1 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	LABDHI PHARMACEUTICALS, GUJARAT, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-110-G03
Fecha de Inscripción:	31 de Julio de 2017
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Enantato de noretisterona	50 mg
Valerato de estradiol	0.5 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Anticoncepción Hormonal.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado.

Enfermedad hepática severa actual hasta tanto los valores de la función hepática no retornen a la normalidad.

Tumores hepáticos previos o existentes.

Diabetes severa con cambios vasculares.

Presión sanguínea patológicamente aumentada.

Enfermedad tromboembólica actual.

Trastornos del metabolismo lipídico.

Cáncer de mama o endometrial sospechado, existente o tratado.

Porfiria.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Noretisterona Enantato y Valerato de Estradiol.

Sangramiento genital anormal no diagnosticado. Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada. Trombosis venosa profunda activa, embolismo pulmonar o historia de estas condiciones. Enfermedad tromboembólica arterial (ya sea derrame cerebral o infarto del miocardio) activa o reciente (o sea, dentro del pasado año)

Precauciones:

Existen estudios epidemiológicos de anticonceptivos inyectables combinados (CIC) que evaluaron los factores de riesgo. En general, la experiencia con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs), y las advertencias referentes a las precauciones se debe tomar como base para el uso de los AICs. En el caso de que alguna de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de anticonceptivos

combinados deben sopesarse frente a los posibles riesgos para cada paciente individualmente y discutido con la misma antes de optar por el uso temprano. En los casos de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico. En tales casos, el uso continuado del producto debe ser a discreción del médico.

Contiene aceite de castor, puede producir reacciones alérgicas severas.

Trastornos circulatorios:

Los estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOCs y un mayor riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arterial y venoso, tales como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular. La ocurrencia de estos eventos es rara.

El riesgo de TEV (tromboembolismo venoso) es mayor durante el primer año del uso de anticonceptivos hormonales. Este aumento del riesgo está presente después de comenzar por primera vez el uso de AOC o reiniciar el uso (después de un intervalo de cuatro semanas o más sin usar la píldora) del mismo AOC u otro. Los datos de un gran estudio prospectivo cohorte de 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

En general, el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) de AICs es de dos a tres veces mayor que el de las pacientes que utilizan AOCs que no están embarazadas y sigue siendo menor que el riesgo asociado con el embarazo y el parto.

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en el 1-2 % de los casos). El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede ocurrir durante el uso de todos los AICs.

En casos extremadamente raros, la trombosis se ha reportado en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, las venas y las arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe consenso sobre si la aparición de estos eventos está asociada con el uso de AOCs.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: hinchazón unilateral en la pierna o a lo largo de la vena de la pierna, dolor o sensibilidad en la pierna que se puede sentir sólo cuando se está de pie o caminando, el aumento de calor en la pierna afectada, decoloración o hiperemia de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir: la aparición repentina de falta inexplicable de aliento o respiración rápida; tos repentina con sangre; dolor agudo en el pecho, lo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareos ligero a severo, latido del corazón rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "falta de aire", "tos") son inespecíficos y podría ser mal interpretado como eventos más comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir un accidente cerebrovascular, la oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentina de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad repentina para ver en uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación; dolor de cabeza repentino, severo o prolongado sin causa conocida; pérdida de la conciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor súbito, hinchazón y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de infarto de miocardio (I.M.) pueden incluir : dolor, malestar, presión, peso, y estrechez en el pecho, el brazo o debajo del esternón; molestias irradiada a la espalda, la mandíbula, el cuello, los brazos, el estómago; saciedad, indigestión o sensación de ahogo, sudoración, náuseas, vómitos o mareos, debilidad extrema, ansiedad o disnea, taquicardia o arritmia cardíaca.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal. El potencial para un mayor riesgo sinérgico de trombosis debe tenerse en cuenta mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o exhiben una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que los factores de riesgo de vida acumulativa simple. Un AIC no se debe prescribir en caso de una evaluación beneficio-riesgo negativo.

El riesgo de eventos tromboembólicos/ trombóticos arteriales o venosos o derrame cerebral, aumenta con:

Edad;

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg / m²);

Historia familiar positiva (es decir, tromboembolismo arterial o venoso detectado en un hermano (hermana) o un padre a una edad relativamente temprana) - si existe sospecha o conocimiento de la predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de decidir el uso de cualquier AIC;

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas situaciones es recomendable suspender el uso de AIC (en el caso de cirugía programada al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removilización completa;

Fumar (con un consumo importante y mayor edad, el riesgo es aún mayor, especialmente en mujeres mayores de 35 años);

Dislipoproteinemia;

Hipertensión, migraña;

Valvopatía;

Fibrilación - auricular.

No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras condiciones clínicas que también se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). No existen datos disponibles sobre el uso de los AICs en los usuarios que presentan anemia de células falciformes, sin embargo, los usuarios que tienen la enfermedad de células falciformes homocigótica pueden tener un mayor riesgo de trombosis.

Un aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de los AIC (que puede ser el antecedente de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la suspensión inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis arterial o venosa incluyen resistencia a la proteína C activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo

asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de anticonceptivos hormonales (< 0,05 mg de etinil estradiol).

Tumores:

Existe poca evidencia empírica sobre los efectos de los anticonceptivos inyectables combinados (AIC) y el riesgo de neoplasia. En general, se puede aprovechar la experiencia observada con el uso de AOCs.

Cáncer Cervical:

En un estudio epidemiológico en las mujeres de América Latina, no se observó ninguna asociación entre el uso de anticonceptivos inyectables mensuales (que contienen Enantato de noretisterona y éster estradiol) y el riesgo de cáncer de cuello uterino. No se observó aumento en el riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de células en las usuarias de anticonceptivos inyectables en los EEUU.

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el VPH (virus del papiloma humano). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOCs puede contribuir aún más a este aumento del riesgo, pero sigue siendo una polémica sobre hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión, por ejemplo, la realización de la citología cervical y el comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Cáncer de mama / Cáncer de ovario:

El efecto de estrógeno y progestina contenido en ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario no ha sido evaluado.

Para las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, la evaluación del riesgo de cáncer de mama se basa en un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos la cual reportó que existe un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR = 1,24) para el diagnóstico de cáncer de mama. Este incremento desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El riesgo del patrón observado aumentado puede ser debido a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en usuarias de AOC, los efectos biológicos de los AOCs o una combinación de ambos. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos orales combinados.

Tumores hepáticos:

Se observaron en casos raros, los tumores hepáticos benignos, y más raramente, malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores causaron hemorragias intraabdominales de riesgo para la vida del paciente. La posibilidad de un tumor hepático debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las usuarias de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN que han experimentado un fuerte dolor en el abdomen superior, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Los tumores malignos pueden causar riesgo para la vida del paciente o pueden ser fatales.

Otras precauciones:

Aunque se han reportado pequeños aumentos en la presión sanguínea en muchas usuarias de AOCs, los aumentos clínicamente relevantes son raros. Sin embargo, en el caso del desarrollo y mantenimiento de la hipertensión clínica significativa leve, es prudente que el

médico interrumpa el uso del producto y trate la hipertensión. Si se considera oportuno, el uso de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN puede reiniciarse si la presión arterial vuelve a la normalidad con el uso de la terapia antihipertensiva.

Se ha informado que la siguiente condición se produce o se deteriora tanto en el embarazo como en las usuarias AICs, sin embargo, la evidencia de una asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Como las hormonas esteroidales contenidos en los anticonceptivos inyectables combinados (AICs) se metabolizan en el hígado, podrían teóricamente causar efectos adversos en mujeres con función hepática comprometida. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica que se produce por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales, requieren la interrupción del uso ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN. Aunque los AICs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en usuarias diabéticas. Sin embargo, se debe prestar atención cuando estas pacientes estén usando los AICs.

Las siguientes condiciones se asociaron con el uso de anticonceptivos orales combinados y pueden estar presentes en las usuarias de anticonceptivos inyectables combinados: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de la anticoncepción hormonal.

Al igual que con todas las soluciones oleosas, ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN debe inyectarse muy lentamente y sólo por vía intramuscular. El microembolismo pulmón debido a soluciones oleosas puede conllevar a signos y síntomas tales como tos, disnea y dolor torácico. Existen otros signos y síntomas que incluyen reacciones vasovagales como malestar general, sudoración, mareos, parestesia, o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El tratamiento es generalmente de apoyo, por ejemplo, mediante la administración de oxígeno.

Consulta / examen médico:

Antes de iniciar o reanudar el uso de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, se debe obtener la historia clínica detallada y realizar un examen clínico completo con respecto a los elementos que se describen en "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones"; Estos acompañamientos deben repetirse periódicamente. Evaluación médica periódica también es importante porque las contraindicaciones (por ejemplo, episodio isquémico transitorio) o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis venosa o arterial) pueden aparecer por primera vez durante el uso de los AIC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en la conducta médica establecida y adaptarse a cada usuario, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, senos, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Las usuarias deben ser informadas de que los AICs no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida:

La eficacia de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN puede reducirse si, por ejemplo, extendiendo el tiempo entre las inyecciones recomendadas.

Reducción de control del ciclo:

Al igual que con todos los anticonceptivos hormonales, puede ocurrir sangrado irregular (goteo o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Con ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, posee una baja frecuencia de sangrado irregular (< 8 %) y amenorrea (< 3 %) y una baja tasa de interrupción debido al sangrado irregular (5.1%). Después de la primera inyección de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, aparece una reducción en el ciclo.

Después de la primera inyección de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN se presenta sangrado vaginal de una o dos semanas. Esto es normal y, si el tratamiento se continúa aparecen episodios hemorrágicos generalmente en 30 días. El día de la inyección mensual normalmente cae dentro del rango libre de hemorragia

Si el sangrado irregular persiste o se produce después de ciclos previamente regulares, deben ser consideradas causas hormonales y, en tales casos, se dan los procedimientos de diagnóstico apropiado para excluir malignidad o embarazo. Estas medidas pueden incluir la realización de un legrado.

Es posible que en algunas usuarias el sangrado no se produzca dentro de los 30 días después de la inyección. En tales casos, la posibilidad de embarazo debe excluirse mediante pruebas apropiadas. Sin embargo, si ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN se aplicará de acuerdo con las instrucciones de la sección "Posología y Método de uso", es poco probable que la usuaria esté embarazada.

ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN contiene alcohol bencílico como conservante. Se ha informado que el alcohol bencílico está asociado con un "Síndrome de Gasping" fatal en los bebés prematuros. Los síntomas incluyen un inicio sorprendente de síndrome de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Los siguientes efectos adversos han sido reportados con la terapia con estrógeno y/o progestina.

Sistema genitourinario:

Los cambios en el patrón de sangrado vaginal y hemorragia por privación anormal o flujo; sangrado importante; manchado; dismenorrea, aumento de tamaño de los leiomiomas uterinos, vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal; cambio en la cantidad de secreción

cervical; cambios en ectropión cervical; cáncer de ovarios; hiperplasia endometrial; cáncer de endometrio.

Senos:

Malestar, aumento, dolor, secreción del pezón, galactorrea; cambios fibroquísticos de mama; cáncer de mama.

Cardiovascular:

La trombosis venosa profunda y superficial; embolia pulmonar; tromboflebitis; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; aumento en la presión arterial.

Gastrointestinal:

Náuseas, vómitos; calambres abdominales, hinchazón; ictericia colestásica; aumento de la incidencia de la enfermedad de la vesícula biliar; pancreatitis, aumento de los hemangiomas hepáticos.

Piel:

Cloasma o melasma, que puede persistir cuando se suspende la droga; eritema multiforme; eritema nodoso; erupción hemorrágica; pérdida de pelo del cuero cabelludo; hirsutismo; prurito, erupción.

Ojos:

Trombosis vascular de la retina; intolerancia a las lentes de contacto.

Sistema nervioso central:

Dolor de cabeza; migraña; mareos; depresión mental; corea; nerviosismo; trastornos del estado de ánimo; irritabilidad; exacerbación de la epilepsia, demencia.

Varios:

Aumento o disminución de peso; tolerancia reducida a los carbohidratos; agravamiento de porfiria; edema; artralgias; calambres en las piernas; cambios en la libido; urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides; hipocalcemia; exacerbación del asma; aumento de los triglicéridos.

Posología y método de administración:

Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol inyección: Inyectar el compuesto Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol siempre por inyección intramuscular profunda (preferiblemente en la región glútea y, como una alternativa, en el brazo). Las inyecciones deben administrarse siempre muy lentamente. Se recomienda cubrir el sitio de inyección con un esparadrapo, para evitar cualquier reflujo de la solución.

Si es posible, administrar el compuesto Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol el primer día del ciclo natural de la mujer, o sea, el primer día del sangramiento menstrual. También se puede administrar los días 2 a 5 del ciclo, pero en este caso se recomienda usar un método adicional de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección.

Después de un aborto en el primer trimestre: la mujer puede comenzar en cualquier momento en el plazo de una semana que sigue un aborto. Al hacer esto, usted no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de aborto en el segundo trimestre: Para las mujeres que amamantan, ver las restricciones del uso durante el embarazo y la lactancia. Administrar el compuesto Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol entre los días 21 y 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre o la primera menstruación postparto. Haciendo esto, se aconseja utilizar además un método de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección del compuesto Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol. Sin embargo, si la mujer ha tenido sexo, se debe descartar que haya ocurrido un embarazo antes del inicio

de la inyección del compuesto Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol o la mujer debe esperar a tener el primer período menstrual.

Dirección para las siguientes inyecciones: La segunda y subsiguientes inyecciones se administran, sin tener en cuenta el patrón del ciclo menstrual, en los intervalos de 30 ± 3 días, o sea, por lo menos 27 días y máximo 33 días.

Si se excede el intervalo de la inyección más allá del máximo de 33 días, a partir de esa fecha no habrá el grado de seguridad anticonceptiva necesario y, por lo tanto, se debe aconsejar a la mujer utilizar medidas anticonceptivas adicionales.

Si dentro de los 30 días después de la inyección no se presenta la hemorragia por privación, debe descartarse la presencia de embarazo mediante un ensayo adecuado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La eficacia de enantato de noretisterona y valerato de estradiol puede reducirse cuando se toma con:

Rifamicinas como rifabutina y rifampicina.

Antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y el topiramato.

Los medicamentos antivirales tales como la nevirapina.

Anti-bacterianos como la tetraciclina, cloranfenicol, metronidazol.

Los anticonceptivos de barrera deben utilizarse aun tomando cualquiera de estas combinaciones, y se debe continuar durante siete días después de dejar el otro medicamento.

Enantato de noretisterona y valerato de estradiol puede aumentar los niveles en sangre de ciclosporina y las personas que toman esta combinación deben ser monitoreadas cuidadosamente.

Enantato de noretisterona y valerato de estradiol pueden afectar el control de la diabetes. Las personas que toman medicamentos anti-diabéticos, junto con este anticonceptivo deben controlar sus niveles de azúcar en la sangre y la dosis del antidiabético ajustada si es necesario.

Fármaco/Interacciones de los ensayos de laboratorio:

Tiempo Acelerado de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, y el tiempo de la agregación plaquetaria; recuento de plaquetas aumentado; aumento de los factores II, antígeno VII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X, y betatromboglobulina; niveles de antifactor Xa y antitrombina III disminuido, disminución de la actividad de antitrombina III; los niveles de actividad de fibrinógeno y fibrinógeno aumentado; aumento del antígeno plasminógeno y actividad.

El aumento de los niveles de globulina enlazada a la tiroides (TBG) que conduce a un aumento de los niveles circulantes totales de hormona tiroidea medida por yodo ligado a proteína (PBI), los niveles de T_4 (determinados por columna o por radioinmunoensayo) o los niveles de T_3 por radioinmunoensayo. La captación de resina T_3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T_4 libre y T_3 libre permanecen inalteradas. Los pacientes tratados con la terapia de reemplazo de la tiroides pueden requerir dosis más altas de la hormona tiroidea.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero (es decir, la globulina de unión a corticosteroides (CBG), la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que conduce a un aumento total de corticoesteroides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres pueden disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentada (angiotensinógeno/sustrato renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Las concentraciones de HDL en plasma y de la subfracción colesterol HDL₂ aumentaron, disminución de la concentración de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

Tolerancia a la glucosa alterada.

Respuesta reducida al ensayo de metirapona.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría X

En estudios con animales y las mujeres embarazadas, la droga causó anomalías fetales, con clara evidencia de que el daño al feto es mayor que cualquier posible beneficio para el paciente. ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN no debe utilizarse para las mujeres embarazadas.

Lactancia:

No parece que existan efectos adversos sobre el crecimiento o el desarrollo del bebé al utilizar ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN después de seis semanas después del parto. ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN no parece afectar a la cantidad o calidad de la leche materna, sin embargo, pequeñas cantidades de la sustancia activa se excretan con la leche y aunque se considera inocuo para un recién nacido sano, podría en teoría, al igual que otros esteroides, poner en peligro el la degradación de la bilirrubina, especialmente durante la primera semana de vida. Si la madre ha recibido ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, la lactancia materna, por tanto, debe ser retirada de los recién nacidos con ictericia grave o persistente que requieren tratamiento médico.

Uso en pediatría:

ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN no está indicado para los niños.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis:

La presentación de un inyectable de uso único y su administración por un médico reducen al mínimo el riesgo de sobredosis. No ha habido informes de efectos nocivos serios por sobredosis. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN previene el embarazo principalmente mediante la inhibición de la ovulación y cambiar el moco cervical. El efecto producido sobre el endometrio es similar al observado con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Se obtiene un patrón de sangrado similar a la menstruación normal con el uso de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN.

La eficacia anticonceptiva de las inyecciones mensuales de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN se compara favorablemente con la eficacia de los métodos que utilizan la efectividad de progestágenos de anticonceptivos orales aislados.

Como ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN contiene un estrógeno y un progestágeno, las precauciones

relacionadas con su uso son similares a los de los AOC. Dado que el componente estrogénico es un estrógeno natural, la administración es parenteral y los niveles circulantes alcanzan picos que se encuentran en el rango de la fase preovulatoria normal del ciclo menstrual. El componente progestágeno ejerce efectos progestágenos típicos en las mujeres, tales como los efectos antigonadotrópicos, transformación secretora del endometrio y el espesamiento del moco cervical.

ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Los anticonceptivos inyectables combinados como ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN demostraron tener un efecto mínimo en la función hepática en sujetos sanos y no poseen efecto de primer paso hepático. Sin embargo, una vez que las hormonas esteroides contenidas en los anticonceptivos inyectables combinados se metabolizan en el hígado, podrían teóricamente causar efectos adversos en mujeres con función hepática ya comprometida.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los componentes farmacológicamente activos, estradiol y noretisterona, son completamente biodisponibles después de la inyección intramuscular de enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Después de la inyección intramuscular de 50 mg de enantato de noretisterona en combinación con valerato de estradiol 5 mg, la concentración plasmática máxima de estradiol (media entre 852 y 1.570 pmol/l) se alcanza en unos 2 días y la concentración plasmática máxima de noretisterona a partir de 4,7-10,1 nmol/l en aproximadamente 4.1 a 4.8 días después de la inyección intramuscular. Dado que la vida media terminal de estradiol es considerablemente más corta que la de noretisterona (que, a su vez, es debido al nivel de aclaramiento diferentes del éster del fármaco desde el depósito) la segunda parte del ciclo de tratamiento está dominado por el componente progestágeno.

Ambos componentes son completamente metabolizados. La biotransformación del estradiol sigue el mismo camino que la hormona endógena noretisterona y sus metabolitos se excretan en cantidades aproximadamente iguales en la orina y las heces. La excreción de los metabolitos de estradiol se produce predominantemente en la orina. Al menos el 85 % de la dosis de ambas sustancias se excretan en el intervalo de inyección de 28 días.

La administración repetida de ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN a intervalos de 28 días causó una ligera acumulación de enantato de noretisterona, alcanzando condiciones de estado estacionario después de la tercera administración.

Atendiendo a la farmacocinética y la biotransformación, no se espera ninguna interacción entre el enantato de noretisterona y valerato de estradiol, no es probable que ocurra una sobrecarga del metabolismo debido a las velocidades de liberación lenta y a las concentraciones séricas bajas de las sustancias activas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de Julio de 2017.