

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL 50 mg / 5 mg
Forma farmacéutica:	Inyección IM
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche con 2 bandejas plásticas por 5 ampollas de vidrio ámbar en cada bandeja, con 1 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	LABDHI PHARMACEUTICALS L.L.P., Gujarat, India.
Número de Registro Sanitario:	Producto terminado. M-22-030-G03
Fecha de Inscripción:	3 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada ampolla contiene:	
Enantato de noretisterona	50,0 mg
Valerato de estradiol	5,0 mg
Oleato de etilo	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas.

Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol

Es un anticonceptivo de depósito. Está diseñado para su uso a corto plazo cuando se requiere un alto nivel de eficacia independiente de los posibles errores del paciente. Ha sido autorizada para su uso a corto plazo por mujeres cuyos compañeros se someten a una vasectomía, hasta que la vasectomía sea efectiva, y mujeres inmunizadas contra la rubéola, para prevenir el embarazo durante el período de actividad del virus.

Uso después del parto o el aborto: Lanosterona generalmente se puede usar inmediatamente después del parto o el aborto (pero consulte la Sección "Uso durante la lactancia").

Lanosterona Inyección está indicada en:

Tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos asociados con la menopausia.

Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvar y vaginal asociada con la menopausia. Cuando se prescriba únicamente para el tratamiento de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal, deben considerarse los productos vaginales tópicos.

Tratamiento del hipoposteronismo por hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.

Tratamiento del carcinoma avanzado de próstata dependiente de andrógenos (solo como tratamiento paliativo).

Contraindicaciones:

Enantato de Noretisterona y Valerato de Estradiol

Embarazo conocido o sospechado.

Enfermedad hepática aguda o grave, siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.

Tumores hepáticos previos o existentes.

Diabetes grave con cambios vasculares.

Incremento patológico de la presión arterial.

Enfermedad tromboembólica.

Alteraciones del metabolismo lipídico.

Cáncer de mama o endometrio sospechado, existente o tratado.

Porfiria

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la Lanosterona.

La inyección de valerato de estradiol no debe usarse en mujeres con cualquiera de las siguientes condiciones:

Hemorragia genital anormal no diagnosticada.

Antecedentes de cáncer de mama conocido o sospechado.

Neoplasia dependiente de estrógeno conocida o sospechada.

Trombosis venosa profunda activa, embolia pulmonar o antecedentes de estas afecciones.

Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo, en el último año) (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio).

Disfunción o enfermedad hepática.

La inyección de valerato de estradiol no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a sus ingredientes.

Embarazo conocido o sospechado. No hay indicaciones para la inyección de valerato de estradiol en el embarazo. Parece que hay poco o ningún aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres que han usado estrógenos y progestinas de anticonceptivos orales sin darse cuenta durante el inicio del embarazo.

Precauciones:

Enantato de Noretisterona

Examen médico

La evaluación de las mujeres antes de comenzar el tratamiento con Lanosterona (y luego a intervalos regulares) debe incluir un historial médico personal y familiar de cada mujer. El examen físico debe guiarse por esto y por las contraindicaciones (para este producto). La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las pautas pertinentes y deben adaptarse a cada mujer, pero deben incluir la medición de la presión arterial y si el médico lo considera adecuado, un examen de mama, abdomen y pelvis, incluida la citología cervical.

Antes de comenzar el tratamiento, el embarazo debe ser excluido.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos de progestágeno solo no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Consideraciones ginecológicas

Lanosterona no debe usarse en pacientes con sangrado uterino anormal hasta que se haya establecido un diagnóstico definitivo y se haya eliminado la posibilidad de malignidad del tracto genital. El sangrado vaginal no diagnosticado sospechoso de afecciones subyacentes debe investigarse antes de la primera inyección y debe excluirse la patología endometrial si ocurre en mujeres mayores de 40 años después de una amenorrea prolongada.

Si hay antecedentes de embarazo ectópico o si falta una trompa de Falopio, el uso de Lanosterona debe decidirse solo después de sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Si se presentan síntomas de dolor en la parte inferior del abdomen junto con un patrón de ciclo irregular (sobre todo amenorrea seguida de sangrado irregular persistente), se debe considerar un embarazo extrauterino.

Se debe informar a la paciente antes de comenzar a usar Lanosterona que es probable que su patrón menstrual se altere durante todo el período de exposición. Los cambios menstruales en forma de manchado, hemorragia progresiva y menstruación tardía son relativamente frecuentes y generalmente no requieren tratamiento.

Amenorrea: si, cuando se deba administrar la segunda inyección, no se ha producido un sangrado en las ocho semanas anteriores, la segunda inyección no debe administrarse hasta que se descarte el embarazo.

Trastornos circulatorios

Existe una opinión general, basada en la evidencia estadística de que los usuarios de anticonceptivos hormonales experimentan, con mayor frecuencia que los no usuarios, tromboembolismo venoso, trombosis arterial, incluido infarto cerebral y miocárdico y hemorragia subaracnoidea. La recuperación completa de estos trastornos no siempre ocurre, y se debe tener en cuenta que en algunos casos son fatales.

El riesgo relativo de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) parece aumentar aún más cuando el consumo excesivo de cigarrillos, el aumento de la edad y el uso de anticonceptivos hormonales coinciden.

Aunque hasta el momento no se han observado signos de enfermedad tromboembólica durante el uso de Lanosterona, como medida de precaución, se recomienda que esta preparación no se use cuando hay antecedentes de procesos tromboembólicos.

No debe administrarse otra inyección si se presentan síntomas de un evento trombótico arterial o venoso durante el tratamiento,

Ejemplo:

Nueva aparición o exacerbación de dolores de cabeza tipo migraña,

Se producen trastornos repentinos de la visión o audición, trastornos perceptivos, aumento significativo de la presión arterial.

Primeros signos de trombosis o coágulos de sangre.

Función hepática

La porfiria y el deterioro existente de la función hepática podrían, ser exacerbados por el uso de Lanosterona.

En casos raros, benignos, y en casos aún más raros malignos, se han observado tumores hepáticos que en casos aislados se presentan con hemorragia intrabdominal potencialmente mortal, después del uso de sustancias hormonales como las contenidas en Lanosterona inyección. Si se presentan problemas en abdomen superior graves como hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, se debe considerar en el diagnóstico diferencial la presencia de un tumor hepático.

Las mujeres con antecedentes de alteración de la función hepática o cualquier enfermedad que sea propensa a empeorar durante el embarazo, como la ictericia idiopática o el prurito grave del embarazo deben vigilarse cuidadosamente durante la medicación.

La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requieren la interrupción de la administración de Lanosterona.

Otras condiciones

Se ha observado una reducción de la tolerancia a la glucosa en algunas mujeres que usan progestágenos. En consecuencia, los diabéticos y las mujeres con tendencia a la diabetes deben ser supervisados cuidadosamente durante el uso de Lanosterona. En el caso de la diabetes, puede ser necesario volver a evaluar las dosis requeridas de hipoglucemiantes orales o insulina.

En casos raros, la tos, la disnea y las irregularidades circulatorias pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección. La experiencia ha demostrado que estas reacciones pueden evitarse inyectando Lanosterona muy lentamente.

Las mujeres con antecedentes de estados depresivos severos deben ser observadas cuidadosamente durante la medicación. No se debe administrar ninguna otra inyección, si durante el tratamiento se experimenta una recurrencia de depresión más temprana.

Efectos sobre la química sanguínea:

No se ha observado influencia de Lanosterona en el cortisol plasmático basal, la prueba de ACTH o la prueba de metirapona. Sin embargo, en la prueba de supresión aguda de dexametasona, se encontró un valor de cortisol en plasma más alto del esperado en 4 de cada 10 mujeres, aunque no hubo indicaciones clínicas de función adrenocortical alterada. Se observó una reducción del tiempo de recalcificación y del tiempo de tromboplastina (prueba de Quick) en estudios del sistema de coagulación de la sangre.

El riesgo de accidente cerebrovascular y eventos cerebrales están más bien relacionados con el aumento de la edad, la hipertensión, el tabaquismo, la inmovilización prolongada, la cirugía mayor o el trauma.

Valerato de estradiol

La administración de estradiol sin la administración concomitante de progesterona es en las mujeres con un útero funcional asociado con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio como resultado de la estimulación excesiva del crecimiento del endometrio. El incremento de este riesgo depende de la dosis y la duración del tratamiento. Durante la terapia con estradiol puede ocurrir un sangrado uterino anormal y grave, para excluir la presencia de cáncer, se necesita una biopsia de endometrio. Las mujeres que reciben o recibieron estrógenos durante mucho tiempo, deben ser examinadas anualmente (mamas, genitales). Todos los estrógenos, especialmente al principio, pueden causar efectos secundarios leves, como tensión en las mamas e hipertrofia, mastalgia, sangrado vaginal leve, retención de líquidos y sodio, aumento de peso, dolor de cabeza, parestesia y náuseas. Estos efectos dependen de la dosis y, a menudo, desaparecen espontáneamente durante la terapia a largo plazo.

Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, tromboflebitis: La terapia estrogénica puede aumentar el riesgo de trombosis. Los estrógenos naturales no parecen ser trombogénicos, aunque en individuos susceptibles pueden predisponer la creación de afecciones tromboembólicas. La terapia con estrógeno debe completarse aproximadamente 6 semanas antes de una cirugía programada.

Hipertensión: Algunos medicamentos estrogénicos aumentan la actividad de la renina plasmática, estimulan la síntesis de sustratos de renina y su uso se asocia con una mayor incidencia de hipertensión.

Enfermedades hepáticas: Los estrógenos tienen un efecto metabólico multilateral en el hígado y, por lo tanto, su uso está contraindicado si las funciones del hígado están dañadas. Pueden facilitar la formación de cálculos biliares.

Hiperplasia endometrial: Se considera que es un potencial precanceroso porque a veces progresa en el cáncer de endometrio. Dado que el estradiol también estimula el crecimiento del endometrio hiperplásico, está contraindicado en la hiperplasia endometrial.

Herpes gestacional. Hemoglobinopatía: En enfermedades como la enfermedad de células falciformes, el riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas puede aumentar

Porfiria: Los estrógenos estimulan la síntesis hepática de porfirinas, la terapia de reemplazo con estradiol puede inducir ataques de porfiria.

La gestación con prurito o penfigoides puede ocurrir durante el embarazo como resultado del alto nivel de estrógenos.

La otosclerosis, la migraña, la diabetes y la hipercalcemia pueden exacerbarse con el estrógeno.

La tolerancia a la glucosa puede reducirse ligeramente, aunque la aparición de diabetes manifiesta no es probable.

Se necesita precaución al usar estrógeno en pacientes con asma, epilepsia, migraña, enfermedades cardíacas y renales debido a la retención de agua, que puede ser causada por los estrógenos. En los niños, la precaución es necesaria debido al posible cierre de brechas epifisarias de huesos largos

Ancianos: Algunas pacientes femeninas pueden contraer estradiol debido a la osteoporosis posmenopáusica también en la sexta a séptima década de la vida. Esta terapia puede estar asociada con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. Después de suspender el tratamiento con estrógenos, aumenta la descomposición del hueso, lo que puede aumentar el riesgo de fracturas.

Todas las contraindicaciones absolutas y relativas fueron formuladas particularmente en base a las experiencias con el uso de estrógenos como anticonceptivos y en el tratamiento de carcinomas de próstata y de glándula mamaria. Debido a la diferente dosis y la diferente producción de hormonas endógenas, el médico está autorizado a revisar individualmente la validez de estas contraindicaciones en la terapia de reemplazo de estrógeno, especialmente con respecto a la incidencia de efectos adversos cardiovasculares y hepáticos.

Efectos indeseables.

Enantato de Noretisterona:

Los efectos indeseables que se han informado en usuarios de Lanosterona (según los datos posteriores a la comercialización) son:

Trastornos del sistema inmunitario: reacción de hipersensibilidad.

Metabolismo y trastornos de la nutrición: aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: estado de ánimo deprimido

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: trastorno de la piel.

Trastornos del sistema reproductor y las mamas: hemorragia uterina / vaginal, incluyendo amenorrea (de corta duración), molestias en las mamas

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: reacción en el lugar de inyección, reacción cutánea local, distensión abdominal.

Eventos relacionados con la administración:

La experiencia ha demostrado que las reacciones de corta duración (deseo de toser, tos paroxística, dificultad respiratoria, disnea e irregularidades circulatorias) pueden ocurrir en casos aislados durante o inmediatamente después de la inyección de soluciones oleosas si la solución se inyecta demasiado rápido.

Valerato de estradiol

Sistema genitourinario: Cambios en el patrón de sangrado vaginal y sangrado o flujo de extracción anormal, sangrado por disrupción; dismenorrea, aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos; vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal; cambio en la cantidad de secreción cervical; cambios en el ectropión cervical; cáncer de ovarios; hiperplasia endometrial; cáncer endometrial.

Mamas: Sensibilidad, aumento de volumen, dolor, secreción del pezón, galactorrea; cambios fibroquísticos de la mama; cáncer de mama.

Cardiovascular: Trombosis venosa profunda y superficial; embolia pulmonar; tromboflebitis; infarto de miocardio; aumento de la presión arterial.

Gastrointestinal: Náuseas vómitos; calambres abdominales, edema; ictericia colestásica; aumento de la incidencia de la enfermedad de la vesícula biliar; Pancreatitis, aumento de volumen de los hemangiomas hepáticos.

Piel: Cloasma o melasma, que puede persistir cuando se suspende el medicamento; eritema multiforme; eritema nodoso; erupción hemorrágica; pérdida de pelo del cuero cabelludo; hirsutismo; prurito, erupción cutánea.

Ojos: Trombosis vascular retiniana; intolerancia a los lentes de contacto.

Sistema nervioso central: Dolor de cabeza; migraña; mareo; depresión mental; corea; nerviosismo; trastornos del estado de ánimo; irritabilidad; Exacerbación de la epilepsia, demencia.

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

Posología y modo de administración.

El fármaco interrumpe la maduración folicular y la ruptura a través de un mecanismo central, siempre que esté presente a un nivel plasmático determinado, como el que se logró con la noretisterona durante 5 a 7 semanas después de la inyección. Cuando se inyecta, la concepción no puede tener lugar durante este periodo porque no hay óvulos disponibles para ser fertilizados. El moco cervical está bajo la influencia del progestágeno durante todo el intervalo de inyección. Hace que el revestimiento del endometrio se vuelva más delgado, por lo que los huevos fertilizados no pueden adherirse al endometrio.

Enantato de Noretisterona

50 mg de Enantato de Noretisterona y 5 mg de Valerato de Estradiol por vía intramuscular proporcionan anticoncepción durante ocho semanas. La primera inyección debe administrarse dentro de los primeros cinco días de iniciado el ciclo menstrual (primer día del recuento de la menstruación como día 1), a menos que se administre tan pronto después del parto o el aborto que no haya posibilidad de embarazo. Siempre que la Inyección se lleve a cabo de acuerdo con estas instrucciones, no se requiere una cubierta anticonceptiva adicional. La inyección se puede repetir una vez, después de ocho semanas. Siempre se debe inyectar Lanosterona en los músculos glúteos, teniendo cuidado de que no salga líquido del lugar de la inyección, lo que podría resultar en una pérdida de eficacia. La viscosidad del líquido a bajas temperaturas es alta, lo que requiere una considerable presión de inyección. Por lo tanto, se sugiere que la ampolla se sumerja en agua tibia antes de la inyección. Se debe usar una aguja de al menos medio calibre, y se debe tener cuidado para asegurar que la aguja esté bien sujeta a la jeringa. La

inyección debe administrarse de forma extremadamente lenta (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Se debe tener cuidado de inyectar profundamente en el cuadrante superior externo del músculo glúteo siguiendo las precauciones habituales para la administración intramuscular.

Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente la ampolla en busca de partículas y color; La solución es clara, incolora a amarillo pálido. El almacenamiento a bajas temperaturas puede resultar en la separación de algún material cristalino que se redisuelve fácilmente al calentarse.

Nota: Se debe usar una aguja y una jeringa secas. El uso de una aguja o jeringa húmeda puede hacer que la solución se vuelva turbia; sin embargo, esto no afecta la potencia del material.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No hay datos sobre interacciones farmacológicas en los inyectables de progestágeno solo.

No se ha obtenido evidencia clínica directa en la reducción de la eficacia de Lanosterona. Sin embargo, las interacciones teóricas basadas en hallazgos con anticonceptivos orales combinados incluyen:

Reducción de la eficacia anticonceptiva con fármacos inductores de enzimas hepáticas (como fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina, fenilbutazona, oxcarbazepina, hierba de San Juan, griseofulvina y rifabutina).

Se han observado niveles reducidos de sustancias durante el uso simultáneo de ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina), posiblemente debido a cambios en la flora intestinal.

El requerimiento de hipoglucemiantes orales o insulina puede cambiar como resultado del efecto sobre la tolerancia a la glucosa. Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden verse afectadas (por ejemplo, concentraciones plasmáticas aumentadas de ciclosporina).

Fármacos inductores de enzimas hepáticas: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, hierba de San Juan y rifabutina, también griseofulvina.

Compatibilidad

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Valerato de estradiol

Interacciones potencialmente peligrosas. Fumar aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas en mujeres sometidas a terapia con estrógenos. Sin embargo, no reduce la eficacia de la terapia con estradiol. Los estrógenos pueden aumentar la toxicidad de la clorpromazina (aumento del efecto colestático).

Otras interacciones significativas. Estos son en su mayoría la información sobre los anticonceptivos orales. Hay muy pocos datos disponibles sobre la interacción del estradiol en sí. Se puede suponer que la interacción con todos los productos médicos tiene las mismas rutas metabólicas en la biotransformación hepática y la excreción biliar. Los productos médicos como la rifampicina, los barbitúricos y la fenitoína, que inducen la síntesis de enzimas hepáticas, aumentan la velocidad del metabolismo de los estrógenos. Por el contrario, los estrógenos pueden aumentar la actividad de la fenitoína y otros fármacos degradados por enzimas microsomales al inhibir su metabolismo. El uso prolongado de antibióticos puede reducir la efectividad de las preparaciones de estrógeno mediante la aceleración de su metabolismo debido a la inducción de enzimas microsomales. Destrucción de la flora intestinal. Los antibióticos pueden prevenir la circulación enterohepática de los estrógenos. Los estrógenos pueden alterar el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos, anticonvulsivos y antihipertensivos.

Interferencia con pruebas de laboratorio. El estradiol puede afectar las pruebas de función tiroidea, los niveles de cortisol en plasma y la determinación de 17-cetosteroides en la orina al aumentar la concentración de proteínas de transporte.

Lanosterona causa una falsa positividad o valores más altos de determinación de BSP, corticosteroides en plasma, yodo unido a proteínas y captación de yodo radioactivo por la glándula tiroides. Por otro lado, causa falsos valores negativos o valores más bajos en la determinación de los 17-hidroxi y ceto-esteroides en la orina.

Incompatibilidades

Agentes oxidantes, alcalinos y ligeros causan descomposición.

Uso en Embarazo y lactancia:

Enantato de Noretisterona

Embarazo

Lanosterona está contraindicada en el embarazo.

Al igual que todos los derivados de noretisterona utilizados para la anticoncepción, Lanosterona tiene una ligera actividad androgénica, y un efecto virilizante en los genitales externos de un feto femenino expuesto a la lanosterona después del primer mes de embarazo no puede descartarse por completo en términos teóricos. Sin embargo, no se ha observado tal virilización después de los pocos embarazos que se reportaron durante el uso de Lanosterona.

Lactancia

Parece que no hay efectos adversos sobre el crecimiento o desarrollo infantil cuando se usa Lanosterona seis semanas después del parto. Lanosterona no parece afectar la cantidad o la calidad de la leche materna, sin embargo, pequeñas cantidades de la sustancia activa se excretan con la leche y, si bien se consideran inofensivas para un recién nacido sano, teóricamente, al igual que otros esteroides, pueden alterar la degradación de la bilirrubina, especialmente durante la primera semana de vida. Si la madre ha recibido Lanosterona, la lactancia materna debe suspenderse en los recién nacidos con ictericia grave o persistente que requiera tratamiento médico.

Valerato de Estradiol

Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Aunque el efecto teratogénico del estradiol en humanos no está directamente probado, otros estrógenos, principalmente dietilestilbestrol, tienen un efecto teratogénico. En algunas especies de animales también el estradiol tiene efectos teratogénicos. Por estas razones, el estradiol no debe utilizarse durante el embarazo. Hay pocas indicaciones para el uso de estradiol en madres que lactan. El estradiol se excreta en la leche materna, pero su cantidad es muy pequeña, probablemente menos del 0.02% de la dosis recibida por la madre. Significa que el estradiol puede administrarse a las madres durante la lactancia.

Sobredosis:

La presentación de un inyectable de un solo uso y la administración por un médico minimizan el riesgo de sobredosis. No existen informes de efectos nocivos graves por sobredosis. No hay antidotos y el tratamiento adicional debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas.

Código ATC: G03AA05

Grupo Farmacoterapéutico: Anticonceptivos hormonales para uso sistémico. Progestágenos y estrógenos preparados de dosis fija.

Enantato de Noretisterona es un progestágeno de depósito. El modo de acción, después de la inyección, es inicialmente la inhibición de la ovulación.

Hacia el final del intervalo de inyección, la acción es principalmente local en el moco cervical y el endometrio. Estos últimos efectos impiden la ascensión del espermatozoides a la cavidad uterina e impiden la nidación.

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

El Enantato de noretisterona se absorbe completamente después de la inyección intramuscular. El éster se hidroliza rápidamente y finalmente se convierte en su compuesto farmacológicamente activo, noretisterona, una vez que se libera del depósito.

Los niveles máximos de noretisterona se midieron aproximadamente entre 3-20 días después de la administración IM. Alcanzando un promedio de $13.4 \pm 5.4 \mu\text{g} / \text{mL}$ y $12.2 \pm 2.7 \mu\text{g} / \text{mL}$ aproximadamente 7 días (media) después de la administración de 100 mg de enantato de noretisterona en 2 mL y 50 mg en 1 mL de solución oleosa, respectivamente. Los niveles plasmáticos de Noretisterona disminuyeron en dos fases de eliminación con una vida media de eliminación de 4-5 días y de 15-20 días, respectivamente, que se debieron a una liberación bifásica de enantato de noretisterona de depósito.

El enantato de noretisterona se metaboliza completamente. El enantato de noretisterona se divide principalmente en el hígado por hidrólisis enzimática en noretisterona y ácido heptanoico.

Mientras que el ácido graso se metaboliza mediante (β -oxidación, la noretisterona se transforma principalmente a través de la reducción del doble enlace C4-C5 y el grupo ceto C3. La mayoría de los metabolitos encontrados en la orina estaban presentes como conjugados, principalmente como sulfatos. Se espera la transformación cualitativa de noretisterona en etinilestradiol in vivo, pero aún se desconoce la contribución de esta vía metabólica a la acción farmacológica de la noretisterona. Hasta el 85% de la dosis de enantato de noretisterona se excreta dentro de los 30 días en orina (40%) y en heces (60%). No se recuperó enantato de noretisterona sin cambios en la orina o en las heces. En la orina y en las heces, se estimaron una vida media de eliminación similar de 6 a 9 días para las sustancias marcadas radioactivas durante el período de observación de 30 días y, en un estudio adicional, se midió en la orina una vida media de eliminación de 20 a 30 días y de 30 a 80 días después de la administración IM de 200 mg de 3H-enantato de noretisterona. Según estudios en animales, no se puede esperar la retención del fármaco en el cuerpo. En el plasma de mujeres, el 96% de la noretisterona está unida a las proteínas. El porcentaje de unión a SH β G y albúmina son de aproximadamente 35% y 61%, respectivamente, siempre que los niveles de SH β G estén dentro del rango normal.

Debido a la vida media de la fase de eliminación terminal del plasma (aproximadamente 2,5 semanas) y el régimen de dosis inicial (una inyección cada 2 meses), se esperará una ligera acumulación del fármaco después de múltiples administraciones. Se alcanzará un estado estable después de la segunda administración.

La transferencia de noretisterona a la leche materna fue insignificante. Durante la primera semana después de la 1^a am. La inyección de 50 mg de enantato de noretisterona, una ingesta diaria de noretisterona con leche materna en un rango de 0.5 mg a 4 mg se calculó a partir de concentrados de noretisterona en la leche, asumiendo que el bebé ingiere 600 mL de leche diariamente.

Aunque no hay una investigación directa sobre la biodisponibilidad de la noretisterona después de la 1^a de la madrugada. Se reporta después de la administración de enantato de noretisterona, que se puede estimar la disponibilidad completa mediante la comparación de los valores del ABC de noretisterona determinados en diferentes estudios después de Inyección IV de noretisterona y después de la inyección IM de enantato de noretisterona.

Valerato de estradiol

Farmacodinámica

Valerato de Estradiol actúa vía receptores del estrógeno situados en los tejidos blanco. Los receptores vacantes del estrógeno se localizan en el citoplasma, pero se han encontrado también en la membrana celular. Después de la unión del estradiol al receptor del estrógeno,

este complejo actúa como factor de la transcripción que modula la expresión de los genes blanco. Los estrógenos contienen estructura ciclopentanoperhidrofenantreno. El anillo fenólico es una condición química esencial para atar los receptores del estrógeno. El oxígeno C17 es necesario para la actividad biológica del estrógeno. La actividad biológica es afectada por el tipo de radical unido al oxígeno en C17. De los estrógenos endógenos el más eficaz es el 17 beta-estradiol. La eficiencia del estradiol disminuye diez-veces después de la oxidación enzimática o química del grupo hidroxílico 17 a un grupo ceto, por ejemplo, en la estrona.

Farmacocinética

Absorción

Los estrógenos utilizados en la terapia se absorben bien a través de la piel, las membranas mucosas y el tracto gastrointestinal. Cuando se aplica para una acción local, la absorción suele ser suficiente para causar efectos sistémicos. Cuando se conjugan con grupos arilo y alquilo para la administración parenteral, la velocidad de absorción de las preparaciones oleosas se reduce con una duración prolongada de la acción, de manera que se absorbe una sola inyección intramuscular de valerato de estradiol o cipionato de estradiol durante varias semanas.

Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos están ampliamente distribuidos en el cuerpo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre, en gran parte unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina.

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente en estrona, y ambos pueden convertirse en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática a través de la conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de conjugados en el intestino y la hidrólisis en el Intestino seguida de reabsorción.

En mujeres posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

Cuando se administran por vía oral, los estrógenos naturales y sus ésteres se metabolizan ampliamente (efecto de primer paso) y circulan principalmente como sulfato de estrona, con cantidades más pequeñas de otras especies estrogénicas conjugadas y no conjugadas. Esto da como resultado una potencia oral limitada. Por el contrario, los estrógenos sintéticos, como el etinilestradiol y los estrógenos no esteroideos, se degradan muy lentamente en el hígado y otros tejidos, lo que resulta en su alta potencia intrínseca. Los productos farmacológicos de estrógeno administrados por vías no orales no están sujetos al metabolismo de primer paso, sino que también se someten a una importante captación hepática, metabolismo y reciclaje enterohepático.

Excreción

El estradiol, la estrona y el estridol se excretan en la orina junto con los conjugados glucurónido y sulfato.

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

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 3 de mayo de 2022.

