

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |  |
|--|--|
| <b>Nombre del producto:</b>                                  | MESIGYNA ®   |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                   | Solución para inyección IM                             |
| <b>Fortaleza:</b>  |  |
| <b>Presentación:</b>   | Estuche por una jeringa de vidrio incoloro con 1 mL.   |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>         | BAYER AG, Leverkusen, Alemania.                        |
| <b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b> | BAYER DE MÉXICO, S.A. DE C.V., Veracruz, México.       |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                         | M-07-116-G03   |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                 | 15 de junio de 2007                                    |
| <b>Composición:</b>  |  |
| Cada jeringa prellenada contiene:                            |  |
| Enantato de noretisterona                                    | 50,0 mg  |
| Valerato de estradiol  | 5,0 mg   |
| Aceite de ricino   |  |
| Benzoato de bencilo  | csp 1 mL   |
| <b>Plazo de validez:</b>                                     | 48 meses   |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                        | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz. |

### Indicaciones terapéuticas:

Anticoncepción hormonal

### Contraindicaciones:

Debido a que Mesigyna contiene un estrógeno y un progestágeno, las precauciones relativas a su empleo son similares a las de los anticonceptivos orales combinados.

No se debe usar Mesigyna en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso, se debe interrumpir Mesigyna inmediatamente.

Presencia o antecedente de eventos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.

Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho)

La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales

Diabetes mellitus con síntomas vasculares

Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado

Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)

Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas)

Sangrado vaginal no diagnosticado

Embarazo conocido o sospechado

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

**Precauciones:**

No se han identificado estudios epidemiológicos para los anticonceptivos inyectables combinados (AIC) que investiguen factores de riesgo para ser incluidos en esta sección. Como base para los AIC se debe tener en cuenta la experiencia general obtenida con los anticonceptivos orales combinados (AOC) en relación con las advertencias y precauciones especiales de empleo.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**Advertencias**

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios de los anticonceptivos combinados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida empezar a usarlos. En el caso de agravación, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico entonces debe decidir si se deben suspender los anticonceptivos combinados.

**Trastornos circulatorios**

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto. No se puede excluir un aumento adicional de riesgo de TEV en usuarias de AIC.

El TEV puede ser fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en

un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de que dichos factores actúen de una manera sinérgica en el aumento de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AIC (anticonceptivo inyectable combinado) no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa. (ver "Contraindicaciones").

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un evento vascular cerebral aumenta con los siguientes factores:

La edad;

Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>);

Antecedentes familiares positivos (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AIC;

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AIC (en caso de cirugía programada, la última inyección debe aplicarse al menos con ocho semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa; Tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);

Dislipoproteinemia;

Hipertensión arterial;

Migraña;

Enfermedad valvular cardíaca;

Fibrilación auricular;

No hay consenso en usuarias de anticonceptivos orales combinados sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio (véase la sección "Precauciones y restricciones de uso durante el embarazo y lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos en las usuarias de anticonceptivos orales combinados incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). No existen datos disponibles acerca del uso de AIC en mujeres que padecen anemia de células falciformes; no obstante, las mujeres con la forma homocigótica de la anemia de células falciformes pueden tener un riesgo aumentado de trombosis.

Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de los AIC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la

deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de anticonceptivos hormonales.

#### Tumores

Existe poca evidencia empírica que permita una evaluación acerca de los posibles efectos de los anticonceptivos inyectables combinados sobre el riesgo de neoplasia. Se puede tener cierta certeza general a partir de la experiencia con los anticonceptivos orales combinados.

#### Cáncer cervical

En un estudio epidemiológico realizado con mujeres latinoamericanas no se ha observado asociación entre el uso de un anticonceptivo mensual inyectable (que contiene acetofénido de dihidroxiprogesterona y un éster de estradiol) y riesgo de cáncer cervical. No se observó un incremento en el riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales de tipo escamoso en usuarias de anticonceptivos inyectables en los Estados Unidos de Norteamérica.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, p.ej., tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

#### Cáncer de mama / Cáncer de ovario

No se ha evaluado el efecto del estrógeno y del progestágeno que contiene Mesigyna sobre los riesgos de cáncer de mama y ovario.

Para mujeres que se encuentran usando anticonceptivos orales combinados, una advertencia sobre cáncer de mama se basa en un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos según los cuales existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales es pequeño con relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC), a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca usaron anticonceptivos orales combinados.

#### Tumores hepáticos

En usuarias de AOC se han reportado en casos raros tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que emplean Mesigyna y presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

#### Otras condiciones

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de Mesigyna, es prudente que el médico suspenda su empleo y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reiniciar el empleo de Mesigyna si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de anticonceptivos orales y pueden estar presentes en usuarias de AIC, pero la evidencia de una asociación no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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

Teniendo en cuenta que las hormonas esteroides que contienen los AIC son metabolizadas en el hígado, ellas pueden en teoría ocasionar eventos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentra comprometida. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción de Mesigyna hasta que los marcadores de función hepática se normalicen. La recurrencia de una ictericia colestásica que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de Mesigyna.

Aunque los AIC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen AIC deben ser observadas cuidadosamente.

Las siguientes condiciones se han asociado con el empleo de AOC y pueden estar presentes en usuarias de AIC: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras empleen anticonceptivos hormonales.

Como con todas las soluciones oleosas, Mesigyna tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy despacio. La microembolia pulmonar de las soluciones oleosas puede causar signos y síntomas como tos, disnea y dolor torácico. Puede haber otros signos y síntomas que incluyen reacciones vasovagales como malestar general, hiperhidrosis, mareo, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El tratamiento es normalmente de apoyo, p. ej. administración de oxígeno.

Examen / consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de Mesigyna, es necesario realizar una historia médica y una exploración clínica completas, guiados por las "Contraindicaciones" y las "Precauciones generales", y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica debido a que las contraindicaciones (p. ej., un evento isquémico transitorio, et.) o los factores de riesgo (p. ej., antecedente familiar de trombosis arterial o venosa) pueden aparecer por primera vez durante el empleo de los AIC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las guías y normas establecidas y adaptarse a la situación individual de cada mujer, pero deben incluir generalmente una atención especial a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo citología del cuello uterino.

Se debe advertir a las mujeres que los AIC no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de Mesigyna puede reducirse p.ej. en caso de un intervalo prolongado entre las inyecciones (véase la sección "Dosis y vía de administración") o si la mujer toma medicación concomitante (véase la sección "Interacciones medicamentosas y de otro género").

Reducción del control del ciclo

Todos los anticonceptivos hormonales pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Con Mesigyna se ha observado una frecuencia baja de sangrado irregular (< 8%) y amenorrea (< 3 %) y una baja tasa de suspensión (5.1%) debido a sangrado irregular. Después de la primera inyección de Mesigyna se observó una reducción en la duración del ciclo (11-15 días).

Se producirá un episodio de sangrado vaginal una o dos semanas después de la primera inyección de Mesigyna. Esto es normal y, si el tratamiento se continúa, los episodios hemorrágicos aparecerán generalmente en intervalos de 30 días. El día de la inyección mensual estará normalmente dentro del intervalo libre de hemorragia.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir un proceso maligno o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no presentarse la hemorragia por privación dentro de los 30 días posteriores a la inyección. En este caso debe descartarse la presencia de un embarazo mediante una prueba adecuada. No obstante, si Mesigyna se han aplicado de acuerdo a las instrucciones que se encuentran en la sección "Dosis y vía de administración", es muy poco probable que la mujer esté embarazada.

Retorno de la fertilidad

No se han observado efectos inhibitorios a largo plazo sobre el eje hipófisis-ovario en mujeres que usaron Mesigyna durante de 2-3 años. Después de suspender Mesigyna, 19% de las mujeres ovuló en el primer ciclo post-tratamiento y 67% en el segundo ciclo post-tratamiento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas severas, porque contiene aceite de ricino.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con Mesigyna son náusea, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, humor deprimido, humor alterado, dolor mamario, sensibilidad en las mamas. Estas reacciones adversas pueden ocurrir en  $\geq 1$  % de las usuarias.

Reacciones adversas severas son el tromboembolismo venoso y arterial.

Los efectos adversos que se han comunicado en usuarias de anticonceptivos hormonales, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:

| Clase de órgano o sistema                    | Frecuente ( $\geq 1/100$ )      | Poco frecuente ( $\geq 1/1\ 000$ y $< 1/100$ ) | Raro ( $< 1/1\ 000$ )                 | Desconocidos (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles) |
|--|---------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico          |                                 |  | Reacción de hipersensibilidad         |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                                 | Retención de líquidos                          |                                       |  |
| Trastornos psiquiátricos                     | Humor deprimido, humor alterado | Disminución de la libido                       | Aumento de la libido                  |  |
| Trastornos del sistema nervioso              | Dolor de cabeza                 | Migraña  |                                       |  |
| Trastornos oculares                          |                                 |  | Intolerancia a los lentes de contacto |  |
| Trastornos                                   | Náusea, dolor                   | Vómito, diarrea                                |                                       |  |

|   |  |                                 |  |  |
|---|--|---------------------------------|--|--|
| gastrointestinales  | abdominal                              |                                 |  |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |  | Erupción, urticaria             | Eritema nodoso, eritema multiforme,    |  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Hipersensibilidad y dolor en las mamas | Aumento del tamaño de las mamas | Flujo vaginal, secreción por las mamas |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |  |                                 | Reacciones en el sitio de inyección    |  |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de peso                        |                                 | Disminución de peso                    |  |
| Trastornos vasculares   |  |                                 |  | Eventos tromboembólicos venosos y arteriales** |

Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos ni condiciones relacionadas, aunque también deberían tenerse en cuenta.

\*\* 'Eventos tromboembólicos venosos y arteriales' resume las siguientes Entidades Médicas: Oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolismo / Oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolismo e infarto / Infarto de miocardio / Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con aparición tardía de síntomas que se consideran que están relacionadas con el grupo de anticonceptivos orales combinados se enlistan a continuación (ver también las secciones 'Contraindicaciones', 'Advertencias y precauciones especiales de empleo'):

Tumores

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está muy ligeramente elevada entre usuarias de AO. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, la cantidad adicional de casos es pequeña en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconocen la relación etiológica con el uso de AOC.

Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras condiciones

Riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOC (mujeres con hipertrigliceridemia)

Hipertensión arterial

Ocurrencia o deterioro de condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es conclusiva: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida auditiva relacionada con la otosclerosis

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

Alteraciones de la función hepática

Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia a la insulina periférica

Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa

Cloasma

Cáncer cervical

Las inyecciones de soluciones oleosas, como Mesigyna, se han asociado a reacciones sistémicas: tos, disnea, dolor torácico. Puede haber otros signos y síntomas que incluyen reacciones vasovagales como malestar general, hiperhidrosis, mareo, parestesia o síncope.

**Posología y modo de administración:**

Mesigyna tiene que administrarse siempre como inyección intramuscular profunda, preferentemente intraglútea, y como alternativa en el brazo.

Mesigyna, cuando se utiliza correctamente, tiene una tasa de falla anticonceptiva de aproximadamente 1% al año. Ésta puede aumentar cuando los intervalos entre cada inyección se prolongan.

La inyección de Mesigyna tiene que administrarse muy lentamente (véase la sección "Reacciones secundarias y adversas"). La solución oleosa debe inyectarse inmediatamente después de cargar la jeringa.

Cómo comenzar a usar Mesigyna

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales

De ser posible, se debe administrar Mesigyna el primer día del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia menstrual. También se puede empezar en los días 2-5 del ciclo menstrual, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días después de la inyección.

Si antes ha usado un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado / AOC), anillo vaginal o parche transdérmico

Preferiblemente la mujer debe empezar a usar Mesigyna inmediatamente después de haber tomado tabletas activas del AOC durante por lo menos 7 días o directamente después de la última tableta activa del envase. Si se ha usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a usar Mesigyna preferiblemente el día en que éstos se retiran, pero a más tardar cuando se debiera haber realizado la siguiente aplicación.

Si antes ha usado un método con sólo progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días después de la inyección.

Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar en cualquier momento dentro de la primera semana siguiente a un aborto. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Para mujeres lactantes, véase la sección "Precauciones y restricciones de uso durante el embarazo y lactancia"

La inyección de Mesigyna debe aplicarse entre los días 21 y 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre, o con la primera menstruación postparto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días siguientes a la inyección de Mesigyna. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio de Mesigyna, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Manejo de las siguientes inyecciones

La segunda y siguientes inyecciones se administran, independientemente del patrón de ciclo menstrual, a intervalos de 30+3 días, es decir, como mínimo 27 y, como máximo, 33 días.

Si se sobrepasa el intervalo de inyección más allá del máximo de 33 días, no se tendrá una protección anticonceptiva adecuada a partir de esa fecha y se le debe aconsejar a la mujer que utilice medidas anticonceptivas adicionales.

Si dentro de los 30 días posteriores a la inyección no se presentase la hemorragia por privación, debe descartarse la presencia de un embarazo mediante una prueba adecuada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Mesigyna está sólo indicado después de la menarquia.

Pacientes geriátricas

No procede. Mesigyna no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Mesigyna está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes con insuficiencia renal

Mesigyna no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se han reportado las siguientes interacciones para anticonceptivos orales combinados en la literatura y pueden ser relevantes también para los AIC.

Efectos de otros medicamentos sobre Mesigyna

Pueden ocurrir interacciones con otros fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intermenstrual y/o falla anticonceptiva.

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas cuantas semanas. Después de la interrupción de la terapia con el fármaco, se puede mantener la inducción enzimática durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de los anticonceptivos hormonales o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, un método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días después de su interrupción. Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de la interrupción.

Sustancias que aumentan la depuración de los AIC (disminuyen la eficacia de los AIC por inducción enzimática) p.ej.:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y también posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Sustancias con efectos variables en la depuración de AIC:

Cuando son co-administrados con anticonceptivos orales combinados, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/HCV pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de los AIC (inhibidores enzimáticos)

Inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antimicóticos azoles (p.ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p.ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o de la progestina o de ambos.

Efectos de los AIC sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden afectarse (p. ej., ciclosporina).

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.

Incompatibilidades: No se debe diluir con agua

**PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Para estimar el riesgo en humanos se realizaron estudios de toxicidad animal con ambos componentes del preparado, valerato de estradiol y enantato de noretisterona.

El 17 $\beta$  - estradiol y la noretisterona se liberan del valerato de estradiol y el enantato de noretisterona respectivamente, por hidrólisis de los ésteres. Por lo tanto, los estudios realizados con estradiol, noretisterona y acetato de noretisterona, también un éster hidrolizable, también pueden ser empleados para evaluar el perfil toxicológico del preparado. No se observaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para los humanos durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida de valerato de estradiol a ratas (40 días – 90 semanas) y perros (52 - 65 semanas), y de enantato de noretisterona a ratones (78 semanas), ratas (2 años), perros (9 meses – 7 años) y monos (3 meses – 10 años).

Los estudios a largo plazo en animales no indicaron un potencial tumorigeno en caso de uso terapéutico de Mesigyna en humanos.

Se realizó la Prueba de Ames con estradiol, noretisterona, enantato de noretisterona y acetato de noretisterona y la noretisterona también se investigó en la prueba de la UDS. Estos estudios no arrojaron indicios de un potencial mutagénico o genotóxico de los compuestos.

Estudios de embriotoxicidad y teratogenicidad del valerato de estradiol en ratas, conejos y monos no evidenciaron un riesgo de efectos adversos en humanos después del uso inadvertido durante el embarazo.

Si bien no se observó actividad teratogénica generalizada después de la administración de enantato de noretisterona a ratas, conejos y monos, la administración de altas dosis de enantato de noretisterona ó acetato de noretisterona durante el periodo de desarrollo fetal de los genitales externos ocasionó signos de virilización de fetos femeninos (en ratas y monos).

La evaluación de la tolerancia local de la base oleosa de la formulación de Mesigyna (aceite de ricino y benzoato de bencilo) en conejos mostró un ligero potencial irritante del vehículo.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo**

Mesigyna no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Mesigyna, administraciones se suspenderá la administración de las inyecciones. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de madres que emplearon anticonceptivos hormonales antes del embarazo ni de efectos teratogénicos cuando se emplearon anticonceptivos hormonales inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

##### **Lactancia**

La lactancia puede resultar afectada por los anticonceptivos hormonales, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición.

No hay datos suficientes sobre los efectos de los AIC en la cantidad y la calidad de la leche materna o acerca ni en la duración de la lactancia. No se obtuvo evidencia acerca de la influencia de Mesigyna sobre la producción de prolactina o leche materna. No obstante, en general no se recomienda el empleo de los AIC hasta 6 meses después del parto o hasta que la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han observado

#### **Sobredosis:**

La presentación de un inyectable de uso único y la administración por parte de un profesional de la salud reducen el riesgo de una sobredosis. No ha habido informes de eventos adversos serios con una sobredosis de anticonceptivos combinados.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: G03AA05

Grupo farmacológico: Sistema genitourinario y hormonas sexuales, Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, Anticonceptivos hormonales para uso sistémico. Progestágenos y estrógenos preparados de dosis fijas.

Mesigyna protege contra el embarazo principalmente al inhibir la ovulación y ocasionar cambios en el moco cervical. El efecto que se ejerce sobre el endometrio es similar al de los anticonceptivos orales combinados. Con el empleo de Mesigyna se obtiene un patrón normal de hemorragia similar a la menstruación.

En los Estudios Clínicos de Seguridad Post Autorización (PASS) se ha demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV oscila entre 7 y 10 por 10,000 mujeres-año en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es aproximadamente 4 por 10,000 mujeres-año en las no usuarias de AOC no embarazadas, y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto. No se puede excluir un incremento adicional en el riesgo de TEV en usuarias de AIC.

Con respecto a la seguridad anticonceptiva, las inyecciones mensuales de Mesigyna se comparan favorablemente con la eficacia de los anticonceptivos con solo progestágeno y los anticonceptivos orales.

Debido a que Mesigyna contiene tanto un estrógeno como un progestágeno, las precauciones relativas a su empleo son similares a aquellas existentes para los anticonceptivos orales combinados. El componente estrogénico que contiene Mesigyna es un estrógeno natural y los niveles circulantes de estrógenos alcanzan máximos que están dentro del rango de la fase preovulatoria normal del ciclo menstrual. El componente progestágeno, el enantato de noretisterona, ejerce acciones características de los progestágenos en la mujer, tales como efectos antigonadotróficos, transformación secretora del endometrio y espesamiento del moco cervical.

Mesigyna carece de efectos desfavorables sobre el metabolismo de los lípidos.

Los anticonceptivos inyectables combinados (AIC) como Mesigyna han mostrado efecto mínimo sobre la función hepática en mujeres sanas ya que no tienen un efecto de primer paso hepático. No obstante, debido que las hormonas esteroides de los AIC se metabolizan en el hígado, pueden en teoría ocasionar efectos adversos en mujeres con función hepática comprometida.

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

Los componentes farmacológicamente activos noretisterona (NET) y estradiol (E2) se encuentran completamente biodisponibles después de la inyección I.M. de enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V). Después de la inyección intramuscular de 50 mg de NET-EN en combinación con 5 mg de E2-V, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de E2 en un rango de 852 y 1570 pmol/L en promedio, en el término de 2 días y concentraciones plasmáticas máximas de NET en el rango de 4.7 a 10.1 nmol/L aproximadamente 4.1 a 4.8 días después de la inyección intramuscular. Debido a que la vida media terminal del estradiol es considerablemente más corta que la correspondiente a la noretisterona (que a su vez se debe a diferentes velocidades de liberación de los ésteres desde el depósito), la segunda parte del periodo de la inyección es dominada por el progestágeno.

Ambos componentes se metabolizan completamente. Una pequeña fracción de noretisterona se transforma en etinilestradiol in vivo.

En un estudio con administración intramuscular de 200 mg de NET-EN, esta conversión dio como resultado una exposición de EE sistémica que corresponde a una dosis equivalente oral de aproximadamente 4 µg de EE por día en promedio durante 8 semanas y no excedió una dosis equivalente oral máxima promedio de 20 µg de EE por día. Las dosis equivalentes orales promedio por día fueron de aproximadamente 5 µg de EE en la tercera semana y de aproximadamente 2 µg de EE a partir de la quinta semana.

Como la estrogenicidad de la noretisterona siempre se ha asumido y observado en la práctica clínica, el descubrimiento de sus características metabólicas no modifica las recomendaciones de uso existentes.

La biotransformación del estradiol sigue las mismas vías que la hormona endógena.

Los metabolitos de la NET se excretan en proporciones aproximadamente iguales en la orina y las heces. La excreción de los metabolitos del estradiol ocurre predominantemente en la orina. Aproximadamente 85% de la dosis de ambas sustancias se excreta durante el intervalo de inyección de 28 días.

La administración repetida de Mesigyna a intervalos de 28 días ocasiona una ligera acumulación de enantato de noretisterona; el estado de equilibrio se alcanza ya después de la tercera inyección.

En lo que concierne a la farmacocinética y la biotransformación, no se espera una interacción del enantato de noretisterona y el valerato de estradiol, ya que es improbable que ocurra una sobrecarga metabólica debido a las bajas tasas de liberación de los principios activos desde el depósito intramuscular y las resultantes bajas concentraciones plasmáticas de NET y E2.

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

No procede

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2023.