

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP)

Nombre del producto:	NORISTERAT ® (Enantato de Noretisterona)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IM
Fortaleza:	200 mg/mL
Presentación:	Estuche por una ampolleta de vidrio ámbar con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	BAYER AG, Leverkusen, Alemania.
Fabricante, país:	BAYER AG, Berlín, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-10-060-G03
Fecha de Inscripción:	19 de abril de 2015
Composición:	
Cada mL contiene:	
Enantato de noretisterona	200,0 mg
Aceite de ricino	500,80 mg
Benzoato de bencilo	
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones Terapéuticas:

Anticoncepción hormonal.

Contraindicaciones:

Noristerat no se debe usar en presencia de cualquiera de las condiciones que se mencionan a continuación. Si aparece alguna de las condiciones durante el uso de Noristerat, ya no se deben aplicar más inyecciones.

Conocimiento o sospecha de embarazo

Trastornos tromboembólicos venosos activos

Enfermedad arterial y cardiovascular presente o previa (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca)

Aumento patológico de la presión arterial

Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave siempre y cuando los valores de la función hepática no se hayan normalizado

Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)

Conocimiento o sospecha de enfermedades malignas dependientes de esteroides sexuales (por ejemplo, de órganos genitales o de mama)

Diabetes mellitus con afectación vascular

Alteraciones del metabolismo lipídico

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Sangrado vaginal anormal de origen no determinado

Precauciones:

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Si se presenta o se deteriora cualquiera de las condiciones factores de riesgo que se mencionan a continuación, debe realizarse un análisis individual de la relación riesgo-beneficio antes de iniciar o continuar el uso de Noristerat.

Trastornos Circulatorios

De los estudios epidemiológicos se obtuvo poca evidencia de una asociación entre las píldoras que sólo contienen progestágeno y un mayor riesgo de infarto de miocardio y tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con la edad, la hipertensión arterial y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión arterial el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar ligeramente con los inyectables que sólo contienen progestágeno.

Algunos estudios indican que puede haber un aumento ligero, pero no estadísticamente significativo, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de píldoras que sólo contienen progestágeno. Los factores de riesgo generalmente reconocidos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o un padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad e inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor. En caso de inmovilización a largo plazo, es aconsejable suspender el uso de Noristerat (en caso de cirugía programada, al menos con 12 semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad completa. Si es posible, debe interrumpirse Noristerat de forma oportuna especialmente en mujeres con, por ejemplo, factores de riesgo de trombosis conocidos, en los casos de cirugía abdominal y de cirugía de extremidades inferiores.

Debe considerarse un aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. Para mayor información sobre "Embarazo y Lactancia" consulte la sección 4.6.

Se debe suspender la aplicación de inyecciones si se tiene conocimiento o sospecha de la presencia de síntomas de evento trombótico venoso o arterial, si se experimentan dolores de cabeza tipo migraña por primera vez, si son recurrentes, si se desarrollan dolores de cabeza inusualmente severos o dolores de cabeza con un nuevo patrón y si se producen trastornos de percepción repentinos (por ejemplo, trastornos de la visión o audición).

Tumores

Raramente se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente tumores hepáticos malignos, en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal. En el diagnóstico diferencial debe considerarse un tumor hepático cuando se presenta dolor severo en la parte superior del abdomen, distensión del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que utilizan Noristerat.

Otras condiciones

Los anticonceptivos que sólo contienen progestágeno, en general, no parecen afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Se han reportado ligeros aumentos en la presión arterial en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados y en un estudio en el que se utilizaron anticonceptivos inyectables, sin embargo, es raro que se presenten aumentos clínicamente relevantes. Si se desarrolla hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida, entonces es prudente que el médico deje de usar Noristerat y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse el uso de Noristerat si se logran valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha reportado que las siguientes condiciones aparecen o empeoran con el embarazo y con el uso de anticonceptivos orales y pueden considerarse para usuarios de anticonceptivos que sólo contienen progestágeno, pero la evidencia de una asociación no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que se hayan producido por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de Noristerat.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras utilizan Noristerat.

Si hay antecedentes de embarazo extrauterino o ausencia de una de las trompas, se debe tomar la decisión de utilizar Noristerat sólo después de sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos. Si se presentan dolores confusos en la parte inferior del abdomen junto con un patrón de ciclo irregular (principalmente amenorrea seguida de hemorragia persistente), se debe considerar un embarazo extrauterino.

No se deben aplicar más inyecciones si durante el tratamiento se experimenta recurrencia de depresión previa.

Aunque Noristerat puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no es necesario alterar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan anticonceptivos que contienen sólo progestágeno. No obstante, las mujeres diabéticas, también aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben mantenerse bajo estricta observación mientras utilizan Noristerat.

Metabolización parcial de noretisterona a etinilestradiol

Noretisterona se metaboliza parcialmente a etinilestradiol (EE) después de la administración intramuscular de Noristerat en humanos. Esta conversión se traduce en una exposición sistémica de EE que corresponde a una dosis equivalente oral de alrededor de 4 µg de EE por día en promedio durante 8 semanas y no excede una dosis oral máxima equivalente promedio de 20 µg de EE por día (ver sección "Propiedades Farmacéuticas"). De acuerdo con estos datos no se puede descartar la posibilidad de que se presenten efectos sistémicos de los estrógenos. Sin embargo, la experiencia posterior a la comercialización con Noristerat indica que el perfil de seguridad de Noristerat no se parece al de los anticonceptivos hormonales combinados.

Efectos indeseables:

Los eventos adversos más serios asociados con el uso de anticonceptivos hormonales se presentan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Otros eventos adversos que se han reportado en usuarios de Noristerat (datos posteriores a la comercialización), pero en los que no se puede confirmar ni refutar una asociación con esta preparación son:

Clase de Sistema u Órgano	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 y	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 y
---------------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------------

		< 1/10	< 1/100
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Aumento de peso	
Trastornos psiquiátricos			Humor deprimido
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náusea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Trastorno cutáneo	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado Uterino/Vaginal incluyendo Manchado Intermenstrual, Amenorrea (corta duración)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de la inyección	

Se utiliza el término del MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y condiciones relacionadas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

La experiencia ha demostrado que las reacciones de corta duración (necesidad de toser, tos paroxística, dificultad respiratoria) que se producen en casos aislados durante o inmediatamente después de la inyección de soluciones oleosas se puede evitar aplicando la inyección de la solución de forma extremadamente lenta.

Posología y modo de administración:

Noristerat, cuando se utiliza correctamente, tiene una tasa de fracaso de aproximadamente 1% por año. La tasa de fracaso puede aumentar cuando los intervalos entre las inyecciones son prolongados.

Noristerat debe administrarse siempre en forma de inyección intramuscular profunda (preferiblemente intraglútea, como alternativa en la parte superior del brazo). La inyección debe administrarse muy lentamente, véase la sección "Eventos adversos". Se aconseja colocar un curita en el sitio donde se aplicó la inyección para evitar cualquier reflujo de la solución de Noristerat.

Inicio de Noristerat

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales

Noristerat debe administrarse dentro de los primeros 5 días del ciclo natural de la mujer, es decir, los primeros 5 días del sangrado menstrual.

Cambio de un anticonceptivo oral combinado (AOC)

Preferiblemente, la mujer debe comenzar a utilizar Noristerat justo un día después del último comprimido activo de su AOC previo. Si se comienza a utilizar más tarde se debe aconsejar utilizar un método de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección.

Cambio de un método que sólo contiene progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)

La mujer puede cambiar cualquier día la minipíldora por Noristerat sin interrupción (o un implante o un SIU-LNG en el día de su extracción, u otro inyectable cuando se deba aplicar la siguiente inyección), sin embargo, se debe aconsejar en todos los casos utilizar también un método de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección.

Después de un aborto espontáneo o parto

Noristerat puede utilizarse inmediatamente después de un parto o aborto, siempre y cuando no existan contraindicaciones médicas.

En el caso de las mujeres que van a amamantar véase la sección “Embarazo y Lactancia”

Manejo de inyecciones posteriores

Las siguientes tres inyecciones se deben aplicar en intervalos de 8 semanas, después de lo cual se requiere otra inyección cada 12 semanas (84 días). Si el intervalo de las inyecciones se extiende más, no se contará con una protección anticonceptiva adecuada desde la semana 13 en adelante, y se debe aconsejar a la mujer que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Si por razones técnicas no es posible mantener el intervalo de las inyecciones de 84 días, se puede adoptar alternativamente un régimen de 2 meses, tal como se realizó en un estudio a gran escala de la OMS.

En cualquier caso, si no se ha presentado sangrado por privación dentro de las 10 semanas precedentes, se debe descartar el embarazo realizando una prueba adecuada.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

No existen datos sobre interacciones de inyectables que contienen sólo progestágeno con otros medicamentos. Por lo tanto, las siguientes interacciones se basan en los resultados obtenidos con los anticonceptivos orales combinados:

Efectos de otros medicamentos en Noristerat

Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede originar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o falla del método anticonceptivo.

La inducción enzimática se puede observar incluso después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática podría mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Noristerat o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo de administración del fármaco concomitante y durante los 28 días siguientes a la suspensión.

Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por la inducción enzimática), p. ej.,:

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

Sustancias con efectos variables en la depuración de las hormonas sexuales

Cuando se administra conjuntamente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina. En algunos casos, estos cambios pueden ser clínicamente relevantes.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas)

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 tales como antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de Noristerat en otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por ende, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden verse afectadas (por ejemplo, ciclosporina).

Otras formas de interacción

Análisis de Laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertos análisis de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo globulina transportadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro de los límites normales.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Está contraindicada la administración de Noristerat durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, deben suspenderse las inyecciones.

En años anteriores, cuando se estaban utilizando derivados del estrano a dosis muy altas para el mantenimiento del embarazo, también se describieron casos individuales de virilización de las características sexuales externas de neonatos de sexo femenino después de la administración de preparaciones que contenían noretisterona, lo que se asocia con el efecto residual androgénico de estas sustancias. Dado que no se puede afirmar inequívocamente que tal situación no ocurrirá al utilizar Noristerat, está contraindicada la aplicación de inyecciones durante el embarazo y, en particular, en la fase sensible posterior al primer mes de embarazo. Sin embargo, cabe añadir que este efecto no se ha observado en los pocos embarazos que hasta el momento se han producido cuando pasa el efecto de Noristerat.

Lactancia

Los anticonceptivos hormonales no se recomiendan como método anticonceptivo de primera elección durante la lactancia, pero se considera que los métodos que sólo contienen progestágeno conforman la categoría de elección inmediatamente posterior después de los métodos no hormonales. No parece haber ningún efecto adverso sobre el

crecimiento o el desarrollo infantil al usar cualquier método que sólo contiene progestágeno después de seis semanas posteriores al parto. Aparentemente los métodos que sólo contienen progestágeno no afectan la cantidad o calidad de la leche materna, sin embargo, sí se excretan pequeñas cantidades de la sustancia activa en la leche.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinaria:

No aplicable.

Sobredosis:

La presentación de un envase con inyección de aplicación única y la administración por parte de un profesional de la salud reducen el riesgo de una sobredosis. No ha habido informes de efectos adversos serios con una sobredosis. No existen antidotos específicos, y el tratamiento debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G03AC01

Grupo farmacoterapéutico: G - Sistema genitourinario y hormonas sexuales, G03 – Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G03A Anticonceptivos hormonales para uso sistémico, G03AC - Progestágenos

El componente de hormona esteroide de Noristerat, enantato de noretisterona, ejerce su efecto anticonceptivo de varias maneras.

Las más importantes son la supresión de la ovulación y los cambios en el moco cervical, que se vuelve más viscoso y espeso, lo que representa un obstáculo para la penetración del espermatozoide.

A lo largo del ciclo, también se puede considerar que los cambios morfológicos en el endometrio tienen el efecto de hacer que la implantación de un óvulo fecundado sea difícil.

En estudios clínicos, Noristerat se inyectó generalmente a intervalos de 12 semanas. La fiabilidad anticonceptiva fue menor que con las preparaciones de estrógenos con progestágenos orales. La mayoría de los embarazos observados se produjeron durante los primeros dos intervalos de inyección. La fiabilidad anticonceptiva fue claramente mejor cuando la duración del uso era más prolongada. Además, se descubrió que la inyección de Noristerat a intervalos de 8 semanas al inicio del tratamiento mejora su efecto anticonceptivo.

Los estudios clínicos sobre el efecto de las fracciones de lípidos en sangre no mostraron alteraciones significativas en los triglicéridos en suero, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad, sin embargo, se observó una reducción en el nivel promedio de lipoproteínas de alta densidad sérica. No obstante, la proporción colesterol total/colesterol de lipoproteína de alta densidad se mantuvo sin cambios entre los controles y los grupos de usuarios de Noristerat.

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

Enantato de noretisterona se absorbe completamente después de la inyección intramuscular. El éster se hidroliza rápido y completamente a su compuesto farmacológicamente activo noretisterona una vez liberada por la inyección de depósito.

Los niveles máximos de noretisterona se obtuvieron aproximadamente entre 3 y 10 días después de la aplicación de la inyección intramuscular (i.m.). Los niveles promedio alcanzados fueron de 13.4 ± 5.4 ng/mL y de 12.2 ± 2.7 ng/mL aproximadamente 7 días (mediana) después de la administración i.m. de 200 mg de enantato de noretisterona en 2 mL y en 1 mL de solución oleosa, respectivamente.

Los niveles plasmáticos de noretisterona se redujeron en dos fases de eliminación, con vidas medias promedio de 4 a 5 días y de 15 a 20 días, respectivamente, como producto de una liberación bifásica de enantato de noretisterona a partir de la inyección de depósito.

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 por medio de la β -oxidación, noretisterona se transforma principalmente por reducción del doble enlace C4-C5 y del grupo ceto C3. La mayoría de los metabolitos encontrados en la orina son conjugados, fundamentalmente sulfatos, los cuales se espera que sean inactivos. Noretisterona se metaboliza parcialmente en etinilestradiol (EE) después de la administración intramuscular de Noristerat en humanos. Esta conversión se traduce en una exposición sistémica de EE que corresponde a una dosis equivalente oral de alrededor de 4 μ g de EE por día en promedio durante 8 semanas y no excede una dosis oral máxima equivalente promedio de 20 μ g de EE por día. Las dosis equivalentes orales promedio por día son de alrededor de 10 μ g de EE durante las primeras 2 semanas después de la administración de Noristerat y disminuyen a aproximadamente 5 μ g de EE en la tercera semana y a aproximadamente 2 μ g de EE desde la quinta semana en adelante. De acuerdo con estos datos no se puede descartar la posibilidad de que se presenten efectos sistémicos de los estrógenos. Sin embargo, la experiencia posterior a la comercialización con Noristerat indica que el perfil de seguridad de Noristerat no se parece al de los anticonceptivos hormonales combinados.

Hasta 85% de la dosis de enantato de noretisterona se excreta en 30 días por la orina (40%) y por las heces (60%). El enantato de noretisterona no aparece inalterado en la orina ni en las heces. En la orina y en las heces se calculan vidas medias de eliminación similares de 6 a 9 días para las sustancias radiomarcadas durante el periodo de observación de 30 días y – en otro estudio- se midió una vida media de eliminación de 20 - 30 días en la orina entre los días 30 y 80 después de la administración i.m. de 200 mg de 3 H-enantato de noretisterona. Con base en estudios realizados en animales, no se espera que haya retención del fármaco en el cuerpo.

En el plasma de las mujeres, 96% de la noretisterona se une a las proteínas. Los porcentajes respectivos de unión a la SHBG y a la albúmina son aproximadamente de 35% a 61%, siempre que los niveles de SHBG se encuentren en el rango normal.

Debido a la vida media de la fase de eliminación terminal del plasma (alrededor de 2.5 semanas) y al régimen posológico inicial (una inyección cada 2 meses), se espera encontrar una ligera acumulación del fármaco después de múltiples administraciones. Después de la segunda administración ya se habrá alcanzado un estado estable.

La transferencia de noretisterona a la leche materna no fue significativa. Durante la primera semana después de la inyección i.m. de 200 mg de enantato de noretisterona, se calculó una ingesta diaria de noretisterona con la leche materna dentro de un rango de 0.5 μ g y 2.4 μ g a partir de concentraciones de noretisterona en la leche, suponiendo que el lactante ingiera 600 mL de leche al día.

Aunque no se ha reportado una investigación específica sobre la biodisponibilidad de noretisterona después de la administración i.m. de enantato de noretisterona, la disponibilidad completa puede estimarse comparando los valores del AUC de noretisterona determinados en diferentes estudios después la inyección i.v. de noretisterona y después de la inyección i.m. de enantato de noretisterona.

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

No aplica

Fecha de aprobación/revisión del texto: 31 de diciembre de 2020.