

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Femgyl®
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución oleosa para inyección IM
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por una ampolleta de vidrio ámbar con 1 mL y una jeringa desechable.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	GUTIS LTDA., SAN JOSÉ, COSTA RICA.
<b>Fabricante, país:</b>	GUTIS LTDA., SAN JOSÉ, COSTA RICA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-159-G03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de agosto de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
enantato de noretisterona	50,0 mg
valerato de estradiol	5,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Anticonceptivo hormonal.

### Contraindicaciones

Como este inyectable es una mezcla de prostágeno y estrógeno, se aplican las mismas precauciones y contraindicaciones que los anticonceptivos orales combinados.

No se pueden emplear en cualquiera de las situaciones relacionadas a continuación; suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

Presencia de antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto al miocardio, etc.) o de un accidente cerebro vascular.

Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (ataque isquémico transitorio, angina de pecho, etc.).

Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.

Diabetes mellitus con compromiso vascular.

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa.

Presencia o antecedente de enfermedades hepáticas severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.

Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (órganos genitales o de las mamas).

Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

Embarazo conocido o sospecha del mismo.

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes.  
Cáncer de mama o neoplasias estrógeno-dependientes.  
Endometriosis  
Trombo embolismo, embolia pulmonar, tromboflebitis.  
Infección por virus herpes durante el embarazo.  
Hemorragia vaginal o hemorragia uterina no diagnosticada.  
Hepatopatía aguda o historia de enfermedad hepática, mientras los resultados de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.  
Porfiria.  
Hiperplasia endometrial: no tratada.  
Histerectomía.  
Embarazo, lactancia (se excretan con la leche materna, e inhiben la lactancia) y niños.

### **Precauciones**

Se evaluará su uso y/o se vigilará al paciente en: Enfermedad de la vesícula biliar, especialmente litiasis biliar. Se ha informado que hay un aumento en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar confirmado quirúrgicamente, en mujeres postmenopáusicas que toman estrógenos.

Fibroma uterino, endometriosis, hiperplasia endometrial. El riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial o aumenta cuando se administran estrógenos solo durante periodos prolongados. Para reducir el riesgo es esencial combinar las terapias de estrógenos con un progestágeno, durante 10-12 días o más al mes, en mujeres no histerectomizadas.

Hipercalcemia asociadas con tumores o enfermedad ósea metabólica. Ictericia durante el embarazo. Hipertensión arterial. Diabetes con afectaciones vasculares. Hiperlipidemia, en mujeres con hipertrigliceridemia familiar, se han descrito pocos casos de elevaciones masivas de triglicéridos en plasma que lleven a pancreatitis u otras complicaciones, durante la terapia con estrógenos. Epilepsia, cefaleas vasculares. Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, los estrógenos pueden causar retención de fluidos y por tanto los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal terminal deben ser observados cuidadosamente ya que se espera que el nivel de ingrediente activo en circulación aumente. Hepatopatías (adenoma hepático, icterus).

En pacientes que padezcan enfermedades fibroquísticas de la mama o que tengan antecedentes familiares de cáncer de mama (en primer grado), se aconsejan exámenes regulares de mama.

Historial de cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos han informado de un incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágeno para THS. Este mayor riesgo aumenta con la duración de la toma de THS y parece que retorna al estado basal, aproximadamente a lo largo de 5 años después de finalizar el tratamiento. Las mujeres que utilizan THS combinadas estrógeno-progestágeno tuvieron un riesgo similar o posiblemente mayor en comparación con mujeres que utilizaron estrógenos solos. Por tanto no se recomiendan combinaciones de estrógenos –progestágeno en THS para mujeres a las que se ha quitado el útero, a menos que previamente se haya diagnosticado endometriosis.

Este mayor riesgo se observó primeramente en mujeres de complexión normal o delgada, más que en mujeres obesas. En las pacientes en tratamiento o nuevas pacientes de THS, los cánceres de mama diagnosticados tienen menos probabilidad de extenderse fuera de la mama que los observados en mujeres no tratadas. Las mujeres cuyos cánceres de mama se desarrollan tras THS tendrían a tener tumores con características menos agresivas y posiblemente una mejor supervivencia en comparación con mujeres con cáncer de mama que no han recibido THS. Se ha notificado que la asociación entre la exposición a THS durante largo tiempo y un mayor riesgo de cáncer de mama, puede observarse un diagnóstico más precoz, al efecto de la THS o combinación de ambos.

Historial de trombo embolismo. La THS se ha asociado con un riesgo relativamente más alto de desarrollar trombo embolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Los estudios encontraron un riesgo 2 o 3 veces superior en usuarias en comparación con no usuarias, el cual para mujeres sanas supone 1 o 2 casos adicionales de TEV por cada 10 000 pacientes –años de tratamiento con THS Este acontecimiento es más probable durante el primer año de THS que más tarde.

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen una historia personal o historia familiar de trombo embolismo, obesidad severa (índice de masa corporal  $>30 \text{ KG/m}^2$ ) y lupus eritematoso sistémico (LES). No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas sobre TEV. En pacientes con una historia de TEV recurrente o trombofilia conocida tiene un mayor riesgo de TEV, La THS puede suponer un riesgo añadido.

Se debe investigar si hay historial personal o familiar, a fin e incluir una predisposición trombofílica.

Hasta que se realice una evaluación a fondeo de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de la THS en tales pacientes debe considerarse como contraindicados. Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren una cuidadosa consideración del beneficio-riesgo de utilizar THS.

El riesgo de TEV puede estar temporalmente aumentado por inmovilización prolongada, trauma o cirugía mayor.

Como en todos los pacientes post operatorios, se debe presentar una atención escrupulosa a las medidas profilácticas para prevenir TEV después de la cirugía. Cuando esté indicada una inmovilización prolongada después de cirugía electiva, particularmente abdominal o cirugía ortopédica de las extremidades inferiores, se debe considerar una suspensión temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la cirugía si es posible.

No se debe restaurar el tratamiento hasta que el paciente haya recuperado totalmente la movilidad. Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, se debe suspender el medicamento.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso**

Se pueden presentar hemorragias intermitentes y manchadas durante los primeros meses de tratamiento. Si se presentaran después de estar en tratamiento algún tiempo, o continuar después de haber interrumpido el tratamiento, se debe investigar el motivo, lo que puede incluir biopsias endometriales para descartar malignidad endometrial.

Es recomendable retirar el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de una cirugía mayor.

Antes de instaurar el tratamiento y durante el mismo, realizar exámenes ginecológicos exhaustivos cada 6 meses.

Las pacientes debes ser advertidas para que contacten con su médico inmediatamente cuando experimenten un posible síntoma de trombo embolismo (inflamación dolorosa en una de las piernas, dolor repentino en el pecho, disnea). Migraña o dolor de cabeza (grave). Lupus eritematoso sistémico. Ceguera repentina o inicio repentino de proptosis o diplopía.

Al igual que cualquier terapia a base de hormonas sexuales, este medicamento solo se ´prescribirá después de haber efectuado un reconocimiento médico general y ginecológico completo para excluir anomalías del endometrio y cáncer de mama. En las pacientes que reciban un tratamiento prolongado, el examen médico general y ginecológico, incluyendo exploración del endometrio si se considera necesario, se repetirá a intervalos regulares.

Se debe reconsiderar la necesidad de THS en pacientes con asma, epilepsia o diabetes mellitus cuyas condiciones hayan empeorado durante la THS. El uso de estrógenos puede influir en los resultados de laboratorios de ciertas pruebas endocrinas y enzimas hepáticas.

### **Efectos indeseables**

Algunas usuarias de este anticonceptivo han reportado intolerancia a los lentes de contacto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, hipersensibilidad, retención de líquido, aumento de peso, disminución de peso, cefalea, migraña, aumento o disminución de la libido, estado de ánimo depresivo, cambios de estado de ánimo, hipersensibilidad a nivel de la mama, dolor, hipertrofia y secreción, secreción vaginal, erupción, urticaria, eritema nudoso y multiforme, reacciones en el sitio de inyección.

Las reacciones de corta duración (necesidad de toser, accesos de tos, dificultad respiratoria) que se presentan en casos aislados durante o inmediatamente después de la inyección oleosa pueden evitarse<sup>4</sup>, como se ha comprobado, inyectando muy lentamente la solución.

En el sistema cardiovascular. Se puede presentar una alteración en la presión sanguínea, accidente cardiovascular, edema y trombo embolismo venoso.

En el sistema nervioso central. Se puede producir mareo, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, depresión mental, migraña y nerviosismo.

A nivel dermatológico. Se ha presentado cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, erupción hemorrágica, hirsutismo, pérdida del cabello de la escapa, melasma y salpullido de la piel.

A nivel endocrino y metabólico. Agrandamiento del pecho, tensión y dolor mamario, cambio en la libido.

En tracto gastrointestinal. Se ha presentado dolor abdominal, hinchamiento, cambios en el apetito, flatulencias, náuseas, pancreatitis, vómito, pérdida o ganancia de peso.

En tracto genitourinario. Alteraciones en la frecuencia o flujo de las menstruaciones, cambios en las secreciones vaginales, aparición de un síndrome semejante a la cistitis, un síndrome semejante al premenstrual, candidiasis vaginal y vaginitis.

A nivel hematológico. Se puede presentar un agravamiento de la porfiria.

A nivel hepático. Hepatitis colestásica.

A nivel neuromuscular o esquelético. Artralgia, dolor de espalda, corea, mialgia, debilidad.

A nivel ocular. Se ha presentado intolerancia a los lentes de contacto.

En aparato respiratorio. Faringitis, embolismo pulmonar y rinitis.

Algunos pacientes experimentan eritema y/o prurito en la zona de aplicación, generalmente revierten a los 3-4 días de cambiar el parche. Casos aislados de dermatitis alérgica de contacto, pigmentación postinflamatoria reversible y exantema generalizado.

### **Posología y modo de administración**

Según indicación médica.

Intramuscular. Se debe administrar 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, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección.

La segunda y siguientes inyecciones se administran, independientemente de patrón del ciclo menstrual, en intervalos de  $30 \pm 3$  días, es decir, como mínimo 27 y, como máximo, 33 días después de la aplicación anterior.

Si se sobrepasa el intervalo de inyección más allá del máximo de 33 días, no es posible contar a partir de esa fecha con el necesario grado de seguridad anticonceptiva y en consecuencia se debe aconsejar a la mujer que utilice medidas anticonceptivas adicionales.

Se presentará una hemorragia vaginal una o dos semanas después de la primera inyección, 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 caerá normalmente dentro del intervalo libre de hemorragia.

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

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

Los inductores enzimáticos pueden disminuir la acción de los estrógenos esto afecta la estabilidad de número de antiepilépticos, griseofulvina y rifampicina, antivirales y de modafinil, estas interacciones no han sido bien documentadas por ello se recomiendan anticonceptivos con progesterona únicamente.

Si una mujer toma inductores enzimáticos y los combina con anticonceptivos se debe ajustar la dosis del etinilestradiol 50 mcg al día y adicionar un método anticonceptivo no hormonal las primeras 4 semanas. En el caso de las mujeres que requieran tomar inductores enzimáticos por un periodo largo se les recomienda tomar anticonceptivos que nos eran inductores hepáticos, se recomienda aumentar la dosis a 50 mcg de etilestradiol, al día, esto para unos 3 o 4 ciclos en tabletas monofásicas. La actividad enzimática no se retorna de forma normal después de que se haya terminado el tratamiento y el apropiado anticonceptivo no se debe seguir tomando por unas 4 a 8 semanas. Estas medidas no son suficientes cuando se utiliza rifampicina por un tiempo prolongado y el método recomendado es un DIU.

Las preparaciones que contienen noretisterona y eninogestrel, se ven afectados por las drogas inductoras enzimáticos y la alternativa del método de anticoncepción es recomendable que dure 4 semanas después de interrumpir el tratamiento; la alternativa del método de anticoncepción en las pacientes que toman por periodos largos inductores enzimáticos se requiere solo progesterona ya que no se ve afectada por las drogas inductoras enzimáticos. En el caso de anticonceptivo postcoital (emergencia) administrar una dosis de 3 mg de levonorgestrel en una dosis para la mujer que tome inductores enzimáticos. La alternativa más usada es el DIU.

Raramente antibacteriales de amplio espectro han sido asociados con la falla de anticonceptivos orales, posiblemente por reducción de la circulación entero hepática del componente estrogénico. Como la dosis del estrógeno y prostágeno en anticonceptivos orales se disminuyen, el aumento de los reportes de irregularidades menstruales y embarazos no deseados han sido atribuidos a la interacción con estos medicamentos.

Los anticonceptivos orales afectan otras drogas por componentes oxidativos del metabolismo.

Los anticonceptivos orales pueden antagonizar la acción de un número de drogas que incluyen:

- Analgésicos incrementan aclaración del paracetamol y morfina.
- Anticoagulantes incrementa y decrece el efecto reportado.
- Antidepresivos reduce efecto, pero aumenta la toxicidad.
- Antidiabético agoniza el efecto.
- Antiepiléptico lamotrigina decrece la concentración del plasma.
- Antihipertensivo antagonismo del efecto.
- Benzodiazepinas incrementa o decrece el aclaramiento.
- Ciclosporina incrementa la toxicidad.
- Clofibrato incrementa aclaramiento y agoniza el efecto.
- Corticosteroides incrementa el efecto.
- Levotiroxina reduce la fracción libre de las proteínas enlazantes.

- Lidocaina incrementa la fracción de las proteínas enlazantes.
- Selegilina disminuye el aclaramiento.
- Xantinas disminuye el aclaramiento.

Las drogas inductoras enzimáticas como la carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoina y rifampicina provocan una aclaración de progesterona, esta interacción reduce la eficacia de progesterona de los anticonceptivos.

Aminoglutetimida reduce la concentración plasmática de medroxyprogesterona acetato y megaestrol por la inducción hepática.

Progesterona y otros prostágenos pueden influir la diabetes, por lo que hay que ajustar la dosis del antidiabético.

Los prostágenos inhiben las ciclosporina en metabolismo e incrementa la concentración en el plasma y aumenta la toxicidad.

### **Uso en embarazo y lactancia**

Su uso no se recomienda durante el embarazo o sospecha del mismo.

Lactancia. Puede resultar afectada por los anticonceptivos hormonales dado que estos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. La información disponible acerca de los efectos AIC sobre la cantidad y la calidad de la leche o acerca de la duración de la lactancia materna es insuficiente. No obstante, en general no se recomienda el empleo de la SIC hasta después de 6 meses del parto o hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinaria**

No procede

### **Sobredosis.**

Medidas generales

### **Propiedades fármaco dinámicas**

FEMGYL® previene el embarazo principalmente al inhibir la ovulación y ocasionar cambios en el cuello uterino y moco cervical que lo vuelve desfavorable para la penetración de los espermatozoides al útero. La seguridad anticonceptiva es comparable con la eficacia de los anticonceptivos orales combinados o anticonceptivos con sólo progestágeno. Presenta un índice de Pearl de 0.15 y una eficacia del 99.9% usado correctamente.

El efecto que FEMGYL® ejerce sobre el endometrio es similar al ocasionado por los anticonceptivos orales combinados. Con el empleo de FEMGYL® se obtiene un patrón de hemorragia normal similar a la menstruación.

El componente estrogénico que contiene FEMGYL® es un estrógeno natural que permite niveles circulantes de estrógeno que alcanzan picos que están dentro del rango de la fase pre-ovulatoria normal del ciclo menstrual. El componente progestágeno, el enantato de noretisterona, ejerce acciones propias de los progestágenos en la mujer, como efectos antigonadotróficos, transformación secretora del endometrio y engrosamiento del moco cervical.

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

La noretisterona (NET) y el estradiol (E2) se encuentran completamente biodisponibles después de la inyección I.M. de enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de estradiol en el término de 2 días y concentraciones plasmáticas máximas de noretisterona en aproximadamente 4.1 a 4.8 días. En razón a que la vida media terminal del estradiol es considerablemente más corta que la correspondiente a la noretisterona debido a las diferentes tasas de liberación, la segunda parte del periodo de la inyección es dominada por el componente progestágeno.

FEMGYL® no tiene efecto del primer paso. Tanto el componente estrogénico como el progestageno se metabolizan completamente. Una pequeña fracción de noretisterona se transforma en etinilestradiol in vivo, esto no modifica las recomendaciones de uso existentes para el producto.

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

La administración repetida de FEMGYL® a intervalos de 28 días ocasiona una ligera acumulación de enantato de noretisterona alcanzando el estado de equilibrio después de la tercera inyección.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 11 de agosto de 2016.