



INFORME TECNICO N° 13-2012

Enantato de Noretisterona 50mg + Valerato de estradiol 5mg

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	: Enantato de Noretisterona 50mg + Valerato de Estradiol 5mg.
Indicación/Condición Clínica	: Anticonceptivo hormonal parenteral mensual.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Los anticonceptivos inyectables se utilizan como un método anticonceptivo por más de 12 millones de mujeres en todo el mundo. La mayoría utiliza preparados altamente efectivos que contienen solo progestágeno. Las principales razones para la interrupción de estos productos se refieren a importantes trastornos de sangrado vaginal, así como la duración prolongada de la anticoncepción. El retraso promedio de la concepción después del uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada (DMPA) es de nueve a diez meses desde la última inyección, más prolongado que con otros métodos hormonales. Además, lleva meses para que el fármaco pueda metabolizarse después de interrumpirse el método. Esta es una desventaja para las mujeres que experimentan efectos secundarios desagradables.

Para mejorar estos problemas, se han desarrollado inyectables para ser aplicado una vez al mes que combinan un progestágeno con un estrógeno. Si se agrega un estrógeno (como el cipionato de estradiol) a la progestina de acción prolongada (como el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada), los ciclos de hemorragia son más regulares que con métodos inyectables con sólo progestina. En las mujeres que no utilizan anticonceptivos hormonales, la hemorragia ocurre cuando el estrógeno sérico y los niveles de progesterona caen y se desprende el endometrio (revestimiento del útero). Los anticonceptivos de sólo progestina pueden producir un endometrio delgado que puede sangrar. El componente de estrógeno de un anticonceptivo hormonal combinado puede aumentar el endometrio y por consiguiente regular los tipos de hemorragia. Cuando las mujeres utilizan anticonceptivos orales combinados de una manera cíclica, la hemorragia ocurre cuando se retira el estrógeno, y esto imita al período menstrual típico. Cuando se administran mensualmente, los anticonceptivos combinados inyectables permiten que descendan los niveles de estrógeno sérico de una forma similar, y esto produce hemorragia por privación.



Los anticonceptivos combinados inyectables se administran una vez por mes, siendo más convenientes para algunas mujeres que el régimen diario de anticoncepción oral. Los anticonceptivos combinados inyectables presentan un retorno rápido a la fertilidad.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) apoyó el desarrollo de dos anticonceptivos combinados inyectables, uno es el acetato de medroxiprogesterona 25 mg más cipionato de estradiol 5mg y el otro es el enantato de noretisterona 50 mg más valerato de estradiol 5mg.

FARMACOLOGÍA²

Propiedades farmacodinámicas: El enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V) previenen 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 NET-EN y E2-V se obtiene un patrón normal de hemorragia similar a la menstruación.

Las inyecciones mensuales de NET-EN y E2-V se comparan favorablemente con la eficacia de los anticonceptivos con solo progestágeno y los anticonceptivos orales.

Debido a que NET-EN y E2-V contiene un estrógeno y un progestágeno, las precauciones relativas a su empleo son similares a las de los anticonceptivos orales combinados. El componente estrogénico contenido en NET-EN y E2-V es un estrógeno natural y los niveles circulantes de estrógenos alcanzan concentraciones máximas 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 engrosamiento del moco cervical.

NET-EN y E2-V tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Los anticonceptivos inyectables combinados como NET-EN y E2-V han mostrado ejercer solo un efecto mínimo en la función hepática en mujeres sanas y no tienen un efecto de primer paso hepático. Sin embargo, debido a que las hormonas esteroides que contienen los anticonceptivos inyectables combinados son metabolizadas en el hígado, ellas pueden en teoría ocasionar efectos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentre comprometida.

Propiedades farmacocinéticas: Los componentes farmacológicamente activos noretisterona (NET) y estradiol (E2) son completamente biodisponibles después de la inyección intramuscular (IM) de enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V). Después de la inyección IM de 50 mg de NET-EN en combinación con 5 mg de E2-V, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de E2 en un rango promedio de 852 y 1570 pmol/L en unos 2 días y concentraciones plasmáticas máximas de NET en el rango de 4,7 a 10,1 nmol/L en unos 4,1 a 4,8 días después de la inyección I. M. Debido a que la vida media terminal del estradiol es considerablemente más corta que la de la noretisterona (que a su vez se debe a diferentes velocidades de liberación de los

¹ Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues C, López LM. Anticonceptivos combinados inyectables para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

² Norigynon® Noretisterona enantato/estradiol valerato. Inserto. <http://www.plmfarmacias.com/>



ésteres desde el depósito), la segunda parte del periodo de la inyección es dominada por el componente progestágeno.

Ambos componentes se metabolizan completamente. Una pequeña fracción de noretisterona se transforma en etinilestradiol *in vivo*. Por cada miligramo de noretisterona / acetato de noretisterona administrado por vía oral se forma etinilestradiol equivalente a una dosis oral de aproximadamente 4 mg/6 mg respectivamente en humanos.

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 el 85% de la dosis de ambas sustancias se excreta durante el intervalo de inyección de 28 días. La administración repetida de Noretisterona enantato/estradiol valerato a intervalos de 28 días ocasiona una ligera acumulación de enantato de noretisterona; alcanzándose el estado de equilibrio después de la tercera inyección.

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

AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA

Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg no se encuentra registrado en la Food and Drug Administration (FDA)³, en la European Medicines Agency (EMA)⁴ ni en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵

OMS y PNUME

Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg en inyectable para la administración mensual no se encuentra considerado en la 17th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS,⁶ ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. En la Lista de la OMS y el PNUME se considera la combinación de Estradiol cipionato 5mg + Medroxiprogesterona acetato 25mg.⁷

2.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

- **UptoDate. 2012.**⁸ Mencionan que el único anticonceptivo inyectable disponible en los EE.UU. es el acetato de medroxiprogesterona de depósito, aunque están disponibles en otros países los inyectables como acetato de medroxiprogesterona/cipionato de estradiol y enantato de noretisterona/valerato de estradiol. La

³ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation And Research. Budesonide [Acceso el 31 de Julio 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

⁴ European Medicines Agency (EMA). [Acceso el 31 de Julio 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Acceso el 31 de Julio 2012] Disponible en <http://www.aemps.gob.es/>

⁶ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

⁷ Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME). RM Nº 599-2012/MINSA. Julio 2012.

⁸ Ziemann, Mimi; Barbieri, Robert; Barss Vanessa. Overview of contraception. Uptodate. Literature review current through: Jun 2012.



anticoncepción en inyectable es altamente efectiva, reversible y evita la necesidad del cumplimiento diario o cercano al momento de la relación sexual. Las inyecciones de progestágeno reducen el riesgo de cáncer de endometrio y el volumen de sangrado menstrual (puede en algunos casos ocurrir amenorrea).

- **Guía de la OMS sobre Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, 2009.**⁹ En este documento se evalúan dos formulaciones de Anticonceptivos Inyectables combinados (AIC), ambas administradas en intervalos de cuatro semanas:

1) 25 mg de acetato de medroxiprogesterona más 5 mg de cipionato de estradiol

2) 50 mg de enantato de noretisterona más 5 mg de valerato de estradiol

Los AIC contienen estradiol, que es el estrógeno natural. El estradiol es menos potente, la duración del efecto es más corta y se metaboliza más rápidamente que los estrógenos sintéticos utilizados en otras formulaciones anticonceptivas, como los anticonceptivos orales combinados (AOC), el parche anticonceptivo combinado (PAC) y el anillo anticonceptivo combinado (AVC). Estas diferencias implican que el tipo y la magnitud de los efectos secundarios relacionados con los estrógenos asociados con los AIC pueden diferir de los que experimentan las usuarias de AOC/PAC/AVC. De hecho, estudios de corto plazo sobre los AIC han demostrado poco efecto en la presión arterial, la hemostasis y la coagulación, el metabolismo de los lípidos y la función hepática, en comparación con los AOC. Además, la administración por vía inyectable de los AIC elimina el metabolismo de primer paso en el hígado y, en consecuencia, se minimiza el efecto del estradiol en el hígado. Sin embargo, los AIC son un método anticonceptivo relativamente nuevo, y hay pocos datos epidemiológicos sobre sus efectos a largo plazo. También existe cierta preocupación de que si bien el efecto de la exposición hormonal asociada al uso de los AOC y los anticonceptivos orales de progestina sola (AOPS) puede reducirse inmediatamente con la interrupción de su uso, este no es el caso con los inyectables, cuyo efecto continúa durante cierto tiempo después de la última inyección.

El Grupo de Trabajo, en espera de más evidencia, concluyó que la evidencia disponible para los AOC se aplica a los AIC en muchas instancias, aunque no en todas. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo asignó para los AIC categorías intermedias entre las categorías para los AOC y los AOPS. Sin embargo, para patologías graves (p. ej., cardiopatía isquémica), la clasificación de las condiciones médicas fue la misma que para los AOC. Por lo tanto, las categorías asignadas deben ser consideradas como el mejor juicio preliminar, que será reevaluado según se disponga de nueva información.

- **Report of the WHO Expert Committee, 2007.** Enantato de noretisterona + valerato de Estradiol no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, sin embargo acetato de medroxiproges-

⁹ Organización Mundial de la Salud. *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos*. 4ª ed. OMS.2009.



terona + cipionato de estradiol fue incluido en Lista en el 2007 y aun está vigente esta inclusión en base al siguiente sustento:¹⁰

En el 2005, se solicitó la inclusión de estos dos anticonceptivos en inyectable, la evidencia proporcionada al Comité de expertos demostró que la eficacia de los AIC para la anticoncepción era equivalente a los anticonceptivos de progestina sola y los anticonceptivos orales combinados. El comité notó que los AIC tenían algunas ventajas en relación con los patrones de sangrado más regulares y la comodidad de uso, pero faltaban datos sobre la seguridad a largo plazo. El Comité de Expertos rechazó la solicitud de ambos anticonceptivos combinados inyectables, cuestionando la necesidad de salud pública para estos preparativos en vista de la falta de pruebas convincentes de una mejor eficacia, comodidad y seguridad.¹¹ Una solicitud de revisión para la inclusión de acetato de medroxiprogesterona 25 mg mas estradiol cipionato de 5mg fue presentada por la Fundación de Ginebra para la Educación e Investigación Médica. La nueva solicitud presentó la misma evidencia de efectividad y seguridad comparativa de una revisión sistemática realizada por Cochrane y los resultados adicionales sobre seguridad comparativa basada en tres estudios observacionales.

- La revisión sistemática incluyó dos estudios multicéntricos que compararon directamente la combinación propuesta con medroxiprogesterona inyectable. La eficacia anticonceptiva comparativa no fue reportado en la revisión aunque otra evidencia de la misma revisión sistemática pone de manifiesto que el producto propuesto es un método anticonceptivo eficaz. En cuanto a las ventajas potenciales de la combinación propuesta, los resultados de la revisión sugieren menos alteraciones menstruales, un mejor control del sangrado y una mayor intención de continuar la anticoncepción con la combinación anticonceptiva en inyectable (acetato de medroxiprogesterona más cipionato de estradiol) que con inyecciones medroxiprogesterona.
- Los tres estudios observacionales presentados (todos de 1 año de duración) fueron diseñados para medir los cambios en los marcadores bioquímicos subrogados, pero no los eventos cardiovasculares o los resultados de fracturas. Los resultados generalmente mostraron que el anticonceptivo combinado en inyectable no tiene efectos nocivos sobre el metabolismo lipídico, la coagulación o la densidad mineral ósea. La duración de los estudios fueron insuficientes para identificar los posibles efectos sobre los resultados clínicos, tales como eventos cardiovasculares o fracturas.
- El comité de expertos de la OMS destacó que, aunque la solicitud reconoció la necesidad de una técnica de inyección estéril para la administración de este producto, no se realizó una evaluación de los posibles riesgos asociados con un régimen de inyección mensual.
- La solicitud no facilitó información sobre el costo-efectividad del anticonceptivo combinado en inyectable. En base a la información

¹⁰ WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2007(including the 15th Model List of Essential Medicines).(15th: 2007: Geneva, Switzerland)

¹¹ WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2005(including the 14th Model List of Essential Medicines).(14th: 2005: Geneva, Switzerland)



- proporcionada, el costo de adquisición del producto parece ser sustancialmente mayor que el de las alternativas.
- El Comité observó que la combinación inyectable de acetato de medroxiprogesterona / cipionato de estradiol, está recomendado por las guías de la OMS (*The WHO medical eligibility criteria for contraceptive use* y la *Selected practice recommendations for contraceptive use*).
 - A pesar de la inclusión previa del anticonceptivo en inyectable de solo progestágeno y la similitud en la efectividad anticonceptiva con los inyectables combinados, las diferencias en el perfil de seguridad y la conveniencia puede servir para aumentar la tolerancia y las tasas de continuación en mujeres con diferentes condiciones orgánicas y preferencias.
 - El Comité también recomendó pedir al Centro Colaborador de Uppsala la vigilancia farmacéutica y monitorear los reportes de eventos adversos en relación con el uso de este producto.
- Gallo y col ¹² Realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia anticonceptiva, los tipos de hemorragia, la interrupción, las preferencias de los usuarios y los efectos secundarios de los anticonceptivos combinados inyectables. No se encontraron diferencias en las tasas de efectividad anticonceptiva entre las comparaciones. Aunque los anticonceptivos inyectables son un método altamente efectivo, los estudios clínicos no tuvieron potencia estadística suficiente para analizar este resultado. No se incluyeron resultados relacionados con los efectos secundarios informados mediante preguntas abiertas durante las consultas al médico. Las pacientes que usaban anticonceptivos combinados inyectables consultaron al médico con más frecuencia y, por lo tanto, las oportunidades de informar estos efectos fueron más. Los datos sobre los efectos secundarios deberían haberse obtenido bajo condiciones comparables entre los grupos de estudio para evitar estimaciones sesgadas. Los anticonceptivos combinados inyectables (enantato de noretisterona/estradiol valerato NET-EN/E2V y medroxiprogesterona/estradiol cipionato DMPA/E2C) resultaron en tasas más bajas de interrupción temprana del estudio por amenorrea u otros problemas de hemorragias, pero mostraron tasas más altas de interrupción por otras razones en comparación con los anticonceptivos de sólo progestina. Los estudios que compararon dos anticonceptivos combinados inyectables hallaron que 50 mg de NET-EN más 5 mg de E2V resultó en una menor interrupción temprana en general y una menor interrupción por amenorrea o hemorragias prolongadas que 25 mg de DMPA más 5 mg de E2C. El grupo de NET-EN más E2V también presentó más hemorragias cíclicas (regulares) y menos períodos de referencia de hemorragias prolongadas que el grupo de DMPA más E2C. No hubo diferencias en las tasas de amenorrea entre los grupos. Sin embargo, la significación estadística de casi todos estos resultados dependía de un ensayo (Sang 1995) que se realizó en China y en general las diferencias no se detectaron en las otras poblaciones de estudio. Los autores concluyeron que aunque las tasas de suspensión de forma definitiva del uso se pueden considerar como una medida de aceptabilidad del método, los hallazgos se deben interpretar con

¹² Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues C, López LM. *Anticonceptivos combinados inyectables para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida)*. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



precaución porque estas tasas dependen de muchos otros factores. Investigaciones futuras se deben dirigir a intervenciones para mejorar la aceptabilidad de los anticonceptivos combinados inyectables, como ofrecer la aplicación de inyecciones en lugares más adecuados que en consultorios, métodos para que las mujeres se apliquen sus propias inyecciones y asesoramiento acerca de posibles cambios en los patrones de sangrado.

2.2 COSTO /DISPONIBILIDAD

Medicamento	Costo/Unidad S/.
Estradiol valerato 5mg + Noretisterona enantato 50mg inyectable	8.00 – 31.95 ¹³
Estradiol cipionato 5 mg + Medroxiprogesterona 25 mg inyectable	15.25 – 30.62 ¹⁸
Medroxiprogesterona 150 mg inyectable	1.99 ¹⁴

- En base a los costos obtenidos del Observatorio de precios se observa que no hay una diferencia marcada entre los costos de la alternativa considerada en el PNUME (Estradiol cipionato 5 mg + Medroxiprogesterona 25 mg inyectable) y la alternativa solicitada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva (Estradiol valerato 5mg + Noretisterona enantato 50mg inyectable).

2.4 REGISTROS

- A Julio del 2012¹⁵, existe 01 Registro Sanitario vigente de Enantato de Noretisterona 50mg + Valerato de estradiol 5mg y 01 Registro Sanitario vigente de Estradiol cipionato / Medroxiprogesterona.

III. CONCLUSIÓN

1. Los anticonceptivos inyectables se utilizan como un método anticonceptivo por más de 12 millones de mujeres en todo el mundo. La mayoría utiliza preparados altamente efectivos que contienen solo progestágeno. Las principales razones para la interrupción de estos productos se refieren a importantes trastornos de sangrado vaginal, así como la duración prolongada de la anticoncepción. Para mejorar estos problemas, se han desarrollado inyectables para ser aplicados una vez al mes que combinan un progestágeno con un estrógeno. La Organización Mundial de la Salud (OMS) apoyó el desarrollo de dos anticonceptivos combinados inyectables una de ellas es la combinación de 25 mg de acetato de

¹³ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de precios Disponible en : <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>. Accesado el 08/08/2012

¹⁴ Sistema electrónico de contrataciones del estado_ SEACE. Accesado el 08/08/2012 a través de: http://www2.seace.gob.pe/?_pageid =21&_contentid =81

¹⁵ Sistema Integrado de Información (SI-DIGEMID) Accesado el 30/07/2012



medroxiprogesterona más 5 mg de cipionato de estradiol considera el PNUME y la otra es 50 mg de enantato de noretisterona más 5 mg de valerato de estradiol.

2. El enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V) previenen el embarazo principalmente al inhibir la ovulación y ocasionar cambios en el moco cervical. Las inyecciones mensuales de NET-EN y E2V se comparan favorablemente con la eficacia de los anticonceptivos orales combinados y los anticonceptivos con solo progestágenos.

El componente estrogénico contenido en NET-EN y E2-V es un estrógeno natural y los niveles circulantes de estrógenos alcanzan concentraciones máximas 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 engrosamiento del moco cervical. Ambos componentes se metabolizan completamente. Los metabolitos de la noretisterona se excretan en la orina y las heces y los metabolitos del estradiol se excretan predominantemente en la orina. Aproximadamente el 85% de la dosis de ambas sustancias se excreta durante el intervalo de inyección de 28 días. La administración repetida de Noretisterona enantato/estradiol valerato a intervalos de 28 días ocasiona una ligera acumulación de enantato de noretisterona; alcanzándose el estado de equilibrio después de la tercera inyección.

3. Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg no se encuentra registrado en la Food and Drug Administration (FDA), en la European Medicines Agency (EMA), ni en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
4. Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg no se encuentra considerado en la 17th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS ni en el PNUME, en ambos listados se considera la combinación de Estradiol cipionato 5mg/Medroxiprogesterona acetato 25mg.
5. En cuanto a la eficacia, la revisión sistemática no encontró diferencias en las tasas de efectividad anticonceptiva entre Estradiol cipionato/Medroxiprogesterona acetato, Enantato de noretisterona/estradiol valerato y medroxiprogesterona sola, aunque son un método altamente efectivo, los estudios no tuvieron potencia estadística suficiente para analizar este resultado. Asimismo, el comité de expertos de la OMS en el 2005 rechazó la solicitud de inclusión a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS de ambos anticonceptivos combinados inyectables, cuestionando la necesidad de salud pública para estos preparados en vista de la falta de pruebas convincentes de una mejor eficacia comparada a medroxiprogesterona sola, comodidad y seguridad. En el 2007 Estradiol cipionato 5mg/Medroxiprogesterona acetato 25mg fue incluida a la lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en base a la revisión sistemática mencionada y los resultados adicionales sobre seguridad comparativa de tres estudios observacionales.



6. En cuanto a la seguridad, la guía de la OMS refiere que los estudios de corto plazo de los AIC han mostrado poco efecto en la presión arterial, metabolismo de lípidos, función hepática, hemostasis y coagulación en comparación con los AOC. Además, la administración parenteral de los AIC elimina los efectos de primer paso de las hormonas en el hígado. Sin embargo, los AIC son un método anticonceptivo relativamente nuevo, y hay pocos datos epidemiológicos sobre sus efectos a largo plazo. Los estudios observacionales revisados por el comité de expertos de la OMS fueron diseñados para medir los cambios en los marcadores bioquímicos subrogados, pero no los eventos cardiovasculares o los resultados de fracturas. Los resultados generalmente mostraron que el anticonceptivo combinado inyectable no tiene efectos nocivos sobre el metabolismo lipídico, la coagulación o la densidad mineral ósea. La duración de los estudios fueron insuficientes para identificar los posibles efectos sobre los resultados clínicos, tales como eventos cardiovasculares o fracturas.

En la revisión sistemática los estudios que compararon dos anticonceptivos combinados inyectables hallaron que 50 mg de NET-EN más 5 mg de E2V resultó en una menor interrupción temprana en general y una menor interrupción por amenorrea o hemorragias prolongadas que 25 mg de DMPA más 5 mg de E2C. El grupo de NET-EN más E2V también presentó más hemorragias cíclicas (regulares) y menos períodos de referencia de hemorragias prolongadas que el grupo de DMPA más E2C. No hubo diferencias en las tasas de amenorrea entre los grupos. Sin embargo, la significación estadística de casi todos estos resultados dependía de un ensayo (Sang 1995) que se realizó en China y en general las diferencias no se detectaron en las otras poblaciones de estudio.

7. En cuanto a los costos, se observa que no hay una diferencia marcada entre los costos de la alternativa considerada en el PNUME y la alternativa solicitada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva.
8. Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg se comercializa bajo la forma farmacéutica de inyectable y cuenta con 01 registro sanitario vigente.
9. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Enantato de noretisterona 50mg/valerato de estradiol 5mg como anticonceptivo hormonal parenteral mensual, no se encuentra justificada, debido a que existe en el PNUME la alternativa Estradiol cipionato 5 mg/Medroxiprogesterona 25 mg inyectable.

Lima 14 de Setiembre del 2012