

ETONOGESTREL en anticoncepción

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)
Fecha 14/04/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Etonogestrel

Indicación clínica solicitada: Anticoncepción hormonal de acción prolongada y reversible.

Autores / Revisores: Ruth Ubago/Meritxell Salazar

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No hay conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Francisco Montoya Ventoso

Servicio: Ginecología

Justificación de la solicitud: Anticoncepción durante tres años. El retorno a la fertilidad tras finalizar el tratamiento es rápido, puede ser usado por mujeres que no deseen recibir estrógenos o con intolerancia a los mismos. Puede usarse durante la lactancia. No requiere cumplimiento terapéutico.

Fecha recepción de la solicitud: 9/02/09

Petición a título: Consensuada y con el visto bueno del jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Etonogestrel

Nombre comercial: Implanon®

Laboratorio: Organon española S.A.

Grupo terapéutico. Denominación: Progestágenos

Código ATC: G03AC08

Vía de administración: implante subdérmico

Tipo de dispensación: Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto

Vía de registro: reconocimiento mutuo en diversos países europeos.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Implanon 68mg implante subdérmico, 1 implante con aplicador	1	675272	182€	182€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción: Implanon es un implante para uso subdérmico, no biodegradable, con etonogestrel. Éste es el metabolito biológicamente activo de desogestrel, un progestágeno ampliamente utilizado en anticonceptivos orales. Se deriva estructuralmente de la 19-nortestosterona y se une con una elevada afinidad a los receptores de la progesterona de los órganos diana. El efecto anticonceptivo se consigue principalmente por inhibición de la ovulación. No se observaron ovulaciones en los dos primeros años de uso y sólo raramente en el tercer año. Aparte, también causa modificaciones en el moco cervical que dificulta el paso de los espermatozoides. El alto grado de protección frente al embarazo se obtiene entre otras razones porque al contrario que con los anticonceptivos orales, la acción anticonceptiva no depende de la toma regular de los comprimidos. La acción anticonceptiva es reversible. Aunque se inhibe la ovulación, la actividad ovárica no se suprime completamente. Las concentraciones medias de estradiol permanecen por encima de los niveles observados en la fase folicular temprana .

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Anticoncepción. Se ha establecido su eficacia y seguridad en mujeres entre 18 y 40 años de edad. (Aprobado 14/12/2000)

EMA: No presentado para aprobación centralizada por EMA.

FDA: Aprobado 18/7/2006.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Debe excluirse la existencia de embarazo antes de insertar Implanon®. Antes de insertar Implanon® se recomienda encarecidamente leer cuidadosamente las instrucciones de inserción y extracción del implante. Implanon® es un anticonceptivo de larga duración, en forma de implante (1 varilla) para insertar por vía subdérmica. Debe informarse a la usuaria que puede solicitar la extracción de Implanon® en cualquier momento, pero que el implante no debe permanecer implantado más de 3 años. En mujeres con **sobrepeso**, los médicos pueden considerar necesario sustituir el implante antes. Sólo un médico familiarizado con la técnica de extracción debe realizar la extracción de Implanon, ya sea cuando se le solicite o transcurridos los 3 años de uso. Tras la extracción del implante, la inserción inmediata de un nuevo implante mantendrá una protección anticonceptiva continuada.

Para asegurar una extracción sin complicaciones es necesario que Implanon® se inserte de forma correcta exactamente bajo la piel. El riesgo de complicaciones es reducido si se siguen las instrucciones que se proporcionan.

Se han notificado algunos casos en los que el implante no se insertó en el día correcto o no fue insertado adecuadamente o no fue insertado, lo que accidentalmente produjo un embarazo no deseado. Tales incidentes pueden minimizarse si se siguen estrictamente las instrucciones de inserción.

La presencia del implante debe verificarse inmediatamente tras la inserción por palpación. En caso de que el implante no pueda palpase o si la presencia del implante es dudosa, deben utilizarse otros métodos para confirmar su presencia.

Hasta que se haya confirmado la presencia de Implanon® debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera.

Se recomienda encarecidamente que los médicos, antes de practicar la inserción de Implanon® participen en sesiones de formación organizadas por Organon. Es preferible que los médicos que tengan poca experiencia con la inserción subdérmica adquieran la técnica correcta bajo supervisión de un médico o especialista más experimentado. Puede solicitarse gratuitamente información complementaria e instrucciones más detalladas respecto a la inserción y extracción de Implanon® (Organon Española, S.A., teléfono 93 475 10 00).

El envase de Implanon® incluye una Tarjeta de la Usuaria y una etiqueta adhesiva para la historia clínica del médico.

Entre otros datos, la Tarjeta de la Usuaria lleva impreso el número de lote del implante y permite anotar la fecha de inserción, el brazo, el nombre del médico y/o del Centro, y la fecha prevista de extracción. La etiqueta adhesiva registra el número de lote y la fecha de inserción.

4.4 Farmacocinética.

Absorción

Tras la inserción de Implanon®, etonogestrel pasa rápidamente a la circulación. Se alcanzan concentraciones de inhibición de ovulación en el intervalo de 1 día. Las concentraciones séricas máximas (entre 472 y 1270 pg/ml) se alcanzan en el intervalo de 1 a 13 días. La velocidad de liberación del implante disminuye con el tiempo. En consecuencia, las concentraciones séricas declinan rápidamente en los primeros meses. Al final del primer año se determinó una concentración media de aproximadamente 200 pg/ml (intervalo 150-261 pg/ml), que disminuye lentamente a 156 pg/ml (intervalo 111-202 pg/ml) hacia el final del tercer año. Las variaciones observadas en las concentraciones séricas pueden atribuirse parcialmente a diferencias en el peso corporal.

Distribución

Etonogestrel se une en un 95,5-99% a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina y en un menor grado a la globulina transportadora de hormonas sexuales. Los volúmenes de distribución

central y total son de 27 l y 220 l, respectivamente, y prácticamente no varían durante el uso de Implanon®.

Metabolismo

Etonogestrel sufre hidroxilación y reducción. Los metabolitos se conjugan a sulfatos y glucurónidos. Los estudios en animales muestran que la circulación enterohepática probablemente no contribuye a la actividad progestagénica de etonogestrel.

Eliminación

Tras la administración intravenosa de etonogestrel, la semivida de eliminación media es aproximadamente de 25 horas y el aclaramiento sérico es aproximadamente de 7,5 l/hora. Tanto el aclaramiento como la semivida de eliminación permanecen constantes durante el período de tratamiento. La excreción de etonogestrel y sus metabolitos, tanto como esteroides libres o como conjugados, tiene lugar por la orina y las heces (cociente 1,5:1). Tras la administración oral de desogestrel en mujeres lactantes, el metabolito activo etonogestrel se excreta en la leche materna con una relación leche/suero de 0,37-0,55. En mujeres que dan el pecho durante el uso de Implanon, la transferencia promedio de etonogestrel al niño es aproximadamente un 2,2% de la dosis diaria materna de etonogestrel (valores normalizados por kg de peso corporal). Las concentraciones muestran una disminución con el tiempo de forma gradual y estadísticamente significativa.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Se presentan a continuación los distintos fármacos anticonceptivos que existen en el mercado, los cuales tiene una vía de administración distinta de la oral y no requieren una toma diaria de fármaco. Se ha de observar en las características diferenciales el distinto régimen de aportación de cada uno de ellos. Mirena® es el único fármaco que actualmente se prescribe y se proporciona (se realiza la inserción) en el hospital.

Nombre	Levonorgestrel	Levonorgestrel	Etonogestrel	Medroxiprogesterona	Etinilestradiol y norelgestromina (combinados)	Etonogestrel y Etinilestradiol (combinados)	Enantatoestradiol y algestrona (combinados)
Presentación	Jadelle®	Mirena®	Implanon®	Depro progevera®	Evra®	Nuvaring®	Topasel®
Posología	Implante subcutáneo. Duración de 5 años	Dispositivo intrauterino. Duración de 5 años	Implante subcutáneo. Duración de 3 años	Vía im.cada 3 meses	Un parche transdérmico cada semana	Un anillo vaginal cada tres semanas	Una ampolla al mes, iv.
Características diferenciales	Diagnóstico hospitalario. Visado de inspección	Diagnóstico hospitalario. Sin cupón precinto.	Diagnóstico hospitalario. Sin cupón precinto.	Tratamiento de larga duración. Aportación reducida	Excluido de la oferta de la seguridad social	Excluido de la oferta de la seguridad social	Excluido de la oferta de la seguridad social

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Varios artículos recogen los ensayos clínicos en los que se basa la comercialización de implanon: Croxatto HB, Makarainen L¹. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon y Edwards JE². Implanon. A review of clinical Studies.

Los efectos de Implanon® fueron evaluados en 18 ensayos clínicos. Cinco de ellos se excluyeron. Uno de ellos, llevado a cabo en EEUU, 069-001, aún no se había publicado. En otros tres, RM01, RM02 y RM04, no pudo realizarse una verificación completa de los datos, y en otro de los estudios, 34504, se llevó a cabo con una versión de Implanon® en mujeres estériles. Los otros 13 estudios denominan el "Core Set Data".

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se muestran los resultados obtenidos a partir de la revisión de los 13 ensayos clínicos que componen el "Core data set", en los cuales compara los fármacos Implanon®

(etonogestrel) y Norplant® (levonorgestrel), y en dos casos compara con DIU sin medicación. Norplant® no está comercializado en España. Se presenta una Tabla compendio de los ensayos comentados.

Table 1. Overview of studies performed with Implanon

Study	Country	Duration (years)	Implanon		Norplant	
			N	Cycles	N	Cycles
From the core data set						
34501	Thailand	5	15	755		
34503	Indonesia	5	15	816		
34505	Thailand	4	100	3863		
34506	Indonesia	4	200	8589		
34507	Europe	2	687	16,738		
	Chile/Hungary	3				
	Canada	2				
34508	Finland	3	16	420	16	355
	Sweden	2				
34509	Finland, Sweden	2	43	789	43	842
34510	Indonesia	3	60	2108	60	2253
	Thailand	2				
34511	Singapore	2	40	1028	40	911
34512	Finland	2	40	728	40	811
34514	Indonesia	2	41	1219	40	1174
	UK	3				
34515	Singapore	2	10	253		
34520	Indonesia	3	449	16,224	450	17,459
Total			1716	53,530	689	23,815
				(4103 WY)		(1826 WY)
Four additional studies						
RM01	China	4.5	16	837		
RM02	China	4	200	8,409		
RM04	China	4	100	4,456	100	4293
069-001	USA	2	330	6,197		
Grand total			2362	73,429	789	28,108
				(5629 WY)		(2155 WY)

WY, woman-years.

Tabla 1. Croxatto HB et al¹. the pharmacodynamics and efficacy of implanon. An overview of the data.

Revisión de los 13 estudios clínicos incluidos en el core data set.

Sujetos incluidos: mujeres entre 18 y 40 años sexualmente activas

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (1716)**	Norplant(levonorgestrel) N (689)**
Incidencia de ovulación	Año uno:0% Año dos:0% Año tres:4,3%	Año uno:0% Año dos:9% Año tres:33,3%
-índice Pearl*	0	0
-% pacientes con retorno de la ovulación en los 3 meses tras retirada del implante	94%	91%

*Índice de Pearl. (IP): Cálculo basado en el número de **embarazos** no planificados por cada 100 mujeres y por año (100 años-mujer)

Tabla 2. Urbancsek³. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with implanon.

Revisión de los 13 estudios clínicos incluidos en el core data set. Se aportan los datos de los estudios comparativos

Sujetos incluidos: mujeres entre 18 y 40 años sexualmente activas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (184)**estudios comparativos	Norplant(levonorgestrel) N (184)** estudios comparativos
-Incidencia acontecimientos adversos (excluyendo alteraciones del sangrado)	81,5%	88,6%
- relacionados con el fármaco	60,9%	69,0%
- causantes de discontinuación	6,0%	7,6%
-Efecto sobre presión arterial	No cambios en mediana de sistólica/diastólica	No cambios en mediana de sistólica/diastólica
-Efecto sobre peso corporal	Aumento de peso normal vs.paso del tiempo	Aumento de peso normal vs.paso del tiempo

Tabla 3. Mascarenhas⁴. Insertion and removal of implanon.

Revisión de los 13 estudios clínicos incluidos en el core data set. Se aportan los datos de los estudios comparativos
Sujetos incluidos: mujeres entre 18 y 40 años sexualmente activas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (689)**estudios comparativos	Norplant(levonorgestrel) N (689)**estudios comparativos	
- tiempo medio de extracción del implante	2,6 minutos	10,2 minutos	
- complicación en la inserción	0,3%	0%	
- complicación en la extracción	0,2%	4,8%	P significativa

Tabla 4. Affandi B⁵. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of implanon.

Revisión de los 13 estudios clínicos incluidos en el core data set. Se aportan los datos de los estudios comparativos
Sujetos incluidos: mujeres entre 18 y 40 años sexualmente activas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (184)**estudios comparativos	Norplant(levonorgestrel) N (184)** estudios comparativos	p
Nº días sangrado-manchado	17,1	20,0	0,01
Nº días sangrado	8,1	12,5	<0,0001
Nº episodios sangrado manchado	2,5	3,1	<0,0001
%pacientes amenorrea	20,8	4,4	<0,0001
%pacientes sangrado-manchado infrecuentes	26,1	21,4	0,099
% pacientes sangrado manchado frecuentes	6,0	3,5	0,14
%pacientes sangrado manchado prolongado	11,8	8,5	0,074
% abandono por amenorrea e irregularidades en sangrado	30,2	22,5	0,015
Dismenorrea	Clara mejora	Clara mejora	
anemia	no	no	

Tabla 5. Egberg N⁶. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to implanon and norplant.

Ensayo clínico prospectivo. 86 pacientes.18-40 años. No fumadoras, o máximo 10 cigarrillos /día, peso corporal 80-130% del ideal, P 140/90

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (43)*	Norplant(levonorgestrel) N (43)**	p
- cambios en la hemostasia	Mínimos. No indicadores de riesgo de trombosis	Mínimos. No indicadores de riesgo de trombosis	
- cambios en función hepática. Bilirrubina total (%vs. basal)	11,85	21,3	0,002
- Resto de parámetros	No cambios significativos	No cambios significativos	

Tabla 6. Reinprayoon D⁷. Effects of the etonogestrel releasing contraceptive implant on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device.

Ensayo clínico abierto, no randomizado, grupos comparados. Mujeres 6 semanas postparto, lactantes

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (42)*	DIU no medicado N (38)**
Concentración etonogestrel en leche materna	Baja. Sin relevancia para el recién nacido ni para la madre	-

Tabla 7. Beerthuisen R⁸. Bone mineral density during long term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non hormonal method of contraception.

Ensayo clínico abierto, prospectivo, grupos comparados.		
Resultados		
Variable evaluada en el estudio	Implanon (etonogestrel) N (44)*	DIU no medicado N (29)**
Cambios vs. basal en la densidad mineral ósea	Baja. Sin relevancia	-

Tabla 8. Darney P⁹. Safety and efficacy of a single rod etonogestrel implant: results from 11 international clinical trials.

Revision de 11 ensayos clínicos	
Resultados	
Variable evaluada en el estudio	Implanon(etonogestrel) N (942)*
- índice Pearl acumulado	0,38 (al tercer año)
- Abandono(%) por acontecimientos adversos:	
- Labilidad emocional	2,3
- Aumento de peso	2,3
- Acné	1,3
- Dolor de cabeza	1,6

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Se han presentado los datos de los ensayos clínicos que permitieron la comercialización en algunos países de Europa y EEUU de Implanon®. Se ha de indicar que el fármaco comparativo Norplant® no está actualmente comercializado, pero sí su homólogo Jadelle® (Norplant® consta de seis cápsulas de 36mg de levonorgestrel cada una y Jadelle® consta de dos implantes precargados de 75mg de levonorgestrel cada uno). La aplicabilidad de los datos es adecuada ya que la población en la que se realizó los ensayos incluyó mujeres europeas, americanas y asiáticas.

No se disponen de ensayos clínicos comparativos de Jadelle® frente a Implanon®, tampoco ensayos que comparen Implanon® y Mirena®.

Hay un estudio: Hidalgo MM¹⁰, que compara la aparición de quistes ováricos en mujeres con Jadelle® e Implanon®. Se indica que aparecieron quistes ováricos en el 5.2%, 3.0% y 1.9% de las usuarias de Implanon®, Jadelle® y DIU, respectivamente, a los 3 meses. Tras 6 meses de uso, la prevalencia fue del 7.2%, 8.0% y 2.1%, mientras que las tasas a los 12 meses fueron del 26.7%, 14.6% y 1.2% en los tres grupos, respectivamente. El tiempo hasta la desaparición de los quistes ováricos fue similar en los tres grupos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hay una revisión publicada en la base de datos Cochrane en 2007¹¹, en la que se estudian algunos de los ensayos clínicos que versan sobre implantes anticonceptivos; nueve ensayos identificados comparaban distintos tipos de implantes anticonceptivos. Ocho ensayos, 1578 mujeres, compararon Implanon® con Norplant® y uno, 1198 mujeres, comparó Jadelle® con Norplant®. No hubo diferencias entre Implanon® y Norplant® en las **tasas de efectividad anticonceptiva** durante un periodo de cuatro años. Ambos métodos anticonceptivos fueron sumamente eficaces, sin que se produjeran embarazos en ninguno de los ensayos. El efecto secundario más frecuente con Implanon® y Norplant® fue el **cambio en el patrón de hemorragia**. El patrón con Implanon® era inicialmente más variable; con ambos implantes la hemorragia se tornó menos frecuente con el tiempo de uso. Después de dos años de uso la tasa de amenorrea fue significativamente mayor con Implanon®. Los ensayos no mostraron diferencias significativas en los efectos secundarios hormonales o en los eventos adversos. Implanon® fue significativamente más rápido de insertar y extraer que Norplant®. No se registraron diferencias en las tasas de continuación y efectividad anticonceptiva entre Jadelle® y Norplant®. Jadelle® fue significativamente más rápido de extraer que Norplant.

En el artículo de Gaffield ME¹² se muestra una tabla en la que aparecen los distintos criterios para usar cada uno de los siguientes métodos anticonceptivos, parche transdérmico, Evra®, anillo vaginal, Nuvaring® e implante subdérmico, Implanon®.

Condition		WHO eligibility category		
		Combined hormonal patch	Combined hormonal vaginal ring	Etonogestrel implant
Breastfeeding	<6 weeks	4	4	3
	6 weeks–6 months	3	3	
Postpartum	<21 days	3	3	
Smoking ≥35 years	<15 cigarettes/day	3	3	
	≥15 cigarettes/day	4	4	
Multiple cardiovascular disease risks		3/4b	3/4b	
Hypertension	History where BP CANNOT be evaluated or adequately controlled where BP can be evaluated	3	3	
Elevated BP	Systolic 140–159 or diastolic 90–99	3	3	
	Systolic >160 or diastolic >100	4	4	
	Vascular disease	4	4	
Deep venous thrombosis/pulmonary embolism	History of DVT/PE	4	4	
	Current DVT/PE	4	4	3
	Major surgery, with prolonged immobilization	4	4	
Known thrombogenic mutations		4	4	
Current and history of ischaemic heart disease		4	4	I=2, C=3
Stroke (history of cerebrovascular accident)		4	4	I=2, C=3
Known hyperlipidemias		2/3b	2/3b	
Valvular heart disease	Complicated	4	4	
Headaches—migraine	Without aura, <35 years	I=2, C=3	I=2, C=3	
	Without aura, ≥35 years	I=3, C=4	I=3, C=4	
	With aura at any age	4	4	
Unexplained vaginal bleeding			3	
Breast disease—cancer	Current	4	4	4
	Past and no evidence of current disease for 5 years	3	3	3
Diabetes — nephropathy/retinopathy/neuropathy or other vascular disease or diabetes of ≥20 years' duration		3/4c	3/4c	
Gall bladder disease, medically treated or current		3	3	
History of cholestasis, past COC-related		3	3	
Viral hepatitis—active		4	4	3
Cirrhosis	Mild (compensated)	3	3	
	Severe (compensated)	4	4	3
Liver tumors—benign or malignant		4	4	3
Drug which affects liver enzymes — rifampicin or certain anticonvulsants		3	3	3

I, initiation of method; C, continuation of method.^a WHO Medical Eligibility Categories: 1=A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method; 2=A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks; 3=A condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method; 4=A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.

^b Category should be assessed according to the type, severity, and presence of other cardiovascular risk factors.

^c Category should be assessed according to the severity of the condition.

En el artículo de Hatcher R¹³ se muestra la siguiente tabla en la que se comparan distintos métodos anticonceptivos reversibles de larga duración.

TABLE 1. Comparison of Long-acting, Reversible Contraceptives⁴²

	Perfect Use Failure Rate (%)	Typical Use Failure Rate (%)	Return to Fertility	Hormonal Method	Long-term Effectiveness
DMPA (DepoProvera)	0.3	3	Approximate 6-mo delay	Yes, progestin only	At least 3 mo
Copper-T IUD (ParaGard T 380A)	0.6	0.8	Immediate	No	Up to 10 y
LNG-IUD (Mirena)	0.1	0.1	Immediate	Yes, progestin only	Up to 5 y
Single-Rod ENG Implant (Implanon)	0.1	0.1	1-mo delay	Yes, progestin only	Up to 3 y

DMPA indicates medroxyprogesterone acetate.

También, como ventajas del DIU-LNG hay que señalar que tiene acción local en el útero por lo que ejerce pocos efectos sobre el resto del organismo, se puede dar el pecho, puede reducir el riesgo

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Boletín de farmacovigilancia de la Región de Murcia. Número 7, 2008¹⁶.- Se incluye el artículo "Implanon: interacción y fallo del anticonceptivo": Los medicamentos inductores enzimáticos pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos, incluyendo los que se implantan, pudiendo provocar un embarazo no deseado. Se ha tenido conocimiento de un caso de embarazo no deseado debido posiblemente a la interacción de rifampicina con Implanon®. De hecho, en FEDRA (sistema español de farmacovigilancia) aparecen 12 notificaciones relacionadas con Implanon®, existiendo este único caso descrito por interacción. Igualmente, en la base de datos de Australia (ADRAC) se recogen 594 notificaciones con este anticonceptivo y 32 figuran por sospecha de interacción, hecho también recogido en el artículo de Harrison M¹⁷. Los principales fármacos implicados en la posible interacción fueron: carbamazepina, fenitoína, metilfenobarbital y rifampicina. Otros medicamentos que pueden interactuar con etonogestrel son primidona, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina e hipérico. La actividad enzimática no se normaliza hasta varias semanas después de suspender el tratamiento, por lo que es necesario tomar medidas anticonceptivas idóneas hasta al menos 4 semanas después de suspenderlo.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Implanon® no está indicado durante el **embarazo**. Si se produce embarazo durante el uso de Implanon®, deberá extraerse el implante. En los estudios con animales, dosis muy altas de sustancias progestagénicas pueden causar virilización de los fetos hembra. Extensos estudios epidemiológicos no han demostrado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en niños nacidos de mujeres que tomaron anticonceptivos orales antes del embarazo, ni tampoco efectos teratogénicos en el caso de que se tomara un anticonceptivo oral de forma inadvertida durante el embarazo. Aunque esto se aplica probablemente a todos los anticonceptivos orales, no está claro si también es el caso de Implanon®. Los datos de farmacovigilancia obtenidos de varios anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel (el etonogestrel es un metabolito del desogestrel) tampoco indican un aumento del riesgo.

Implanon® no influye en la cantidad ni calidad (proteínas, lactosa o niveles de grasas) de la leche materna. Sin embargo, se excretan pequeñas cantidades de etonogestrel en la leche materna. Basándose en una ingestión diaria de leche de 150 ml/kg, la dosis diaria promedio que tomaría el lactante, calculada tras 1 mes de ingesta, sería aproximadamente 27 ng/kg/día. Esta cantidad corresponde a aproximadamente un 2,2% de la dosis diaria de la madre (ajustada en cuanto al peso) y a aproximadamente un 0,2% de la dosis absoluta estimada de la madre. Posteriormente, la concentración de etonogestrel en la leche disminuye con el tiempo durante el periodo de lactancia. Se han obtenido datos limitados a largo plazo en 38 niños, cuyas madres iniciaron el uso de Implanon® en las semanas 4-8 post-parto. Los niños fueron amamantados durante un tiempo promedio de 14 meses, y se les realizó un seguimiento hasta los 36 meses de edad. La evaluación del crecimiento, y desarrollo físico y psicomotor no indicó ninguna diferencia en comparación con niños lactantes cuyas madres usaron un Dispositivo Intrauterino (DIU) (n=33). Sin embargo, el desarrollo y crecimiento del niño debe monitorizarse cuidadosamente. En base a los datos disponibles, Implanon® puede utilizarse durante la **lactancia**

-Contraindicaciones:

- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Tumores progestágeno-dependientes.
- Presencia o antecedentes de alteraciones hepáticas graves hasta que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-Interacciones:

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. No se han efectuado estudios de interacción específicos con Implanon®. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos con solo progestágeno).

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos inductores de las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450, lo que puede aumentar el

aclaramiento de las hormonas sexuales (por ejemplo con fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina y un medicamento a base de plantas, la Hierba de San Juan).

Las pacientes en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Implanon®. En el caso de los fármacos inductores enzimáticos, debe aplicarse el método de barrera durante el tratamiento con el fármaco concomitante más 28 días después de su suspensión.

En mujeres en tratamiento a largo plazo con inductores enzimáticos, se recomienda extraer Implanon® y prescribirlas un método no hormonal.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que pueden afectarse sus concentraciones plasmáticas y tisulares (por ej. ciclosporina).

Nota: Deberá consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para identificar interacciones potenciales.

Advertencias

De darse alguna de las situaciones o factores de riesgo descritos más adelante, deben valorarse los beneficios de la administración de un progestágeno frente a los posibles riesgos de forma individualizada y discutirse con la mujer antes de que decida iniciar el uso de Implanon®, aconsejándole que consulte a su médico en caso de agravamiento, exacerbación o aparición de cualquiera de estos trastornos. El médico decidirá entonces si debe discontinuarse el uso de Implanon®.

- El riesgo de cáncer de mama aumenta en general con la edad. Durante el empleo de anticonceptivos orales se incrementa ligeramente el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama. El aumento de riesgo desaparece gradualmente en un plazo de 10 años tras la discontinuación del anticonceptivo oral y no está relacionado con la duración de su uso, sino con la edad de la mujer durante el uso del anticonceptivo oral. Se ha calculado para los respectivos grupos de edad que el número esperado de casos diagnosticados por 10000 mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados (hasta 10 años tras el abandono) en relación con las que nunca los han utilizado durante el mismo período es de: 4,5/4 (16-19 años), 17,5/16 (20-24 años), 48,7/44 (25-29 años), 110/100 (30-34 años), 180/160 (35-39 años) y 260/230 (40-44 años). El riesgo entre las usuarias de métodos anticonceptivos con sólo progestágeno es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para estos métodos con sólo progestágeno la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama alguna vez en la vida, el aumento de riesgo asociado con anticonceptivos orales es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados entre las usuarias de anticonceptivos orales tienden a estar menos avanzados que en las mujeres que no han utilizado anticonceptivos orales. El aumento de riesgo observado entre las usuarias de anticonceptivos orales puede ser debido a un diagnóstico precoz, a efectos biológicos del anticonceptivo oral o a una combinación de ambos factores. Como no puede excluirse un efecto biológico hormonal, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama y en las mujeres en las que se diagnostica cáncer de mama durante el uso de Implanon.
- Las investigaciones epidemiológicas han asociado el uso de anticonceptivos orales combinados a un aumento de la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Aunque no se conoce la relevancia clínica para etonogestrel (el metabolito biológicamente activo de desogestrel) en su uso como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, debe extraerse Implanon® en el caso de que se presentara una trombosis. También debe considerarse la extracción de Implanon® en el caso de una inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una recurrencia en las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos.
- Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante el uso de Implanon®, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe suspenderse el uso de Implanon®.
- Si se producen alteraciones agudas o crónicas de la función hepática, la paciente debe enviarse a la consulta del especialista para que sea examinada y aconsejada.

- El uso de anticonceptivos con progestágeno puede tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las mujeres diabéticas deben ser controladas cuidadosamente durante los primeros meses con Implanon®.
- Puede producirse ocasionalmente cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras lleven Implanon®.
- El efecto anticonceptivo de Implanon® está relacionado con los niveles plasmáticos de etonogestrel, inversamente proporcionales al peso corporal, y disminuyen con el tiempo después de la inserción. La experiencia clínica con Implanon® en el tercer año de su uso en el caso de mujeres con sobrepeso es limitada. Por tanto, no puede excluirse que el efecto anticonceptivo en estas mujeres durante el tercer año de uso de Implanon® sea inferior que en las mujeres de peso normal. En consecuencia, el médico deberá considerar una sustitución temprana del implante en mujeres con sobrepeso.
- Puede producirse la expulsión, especialmente si el implante no se inserta según las instrucciones de uso o a consecuencia de una inflamación local.
- En casos raros, principalmente relacionados con una inserción inicial demasiado profunda y también con fuerzas externas (p. ej. manipulación del implante o deportes de contacto), el implante puede desplazarse de la zona de inserción. En estos casos, la localización del implante puede ser más difícil y la extracción puede requerir una incisión mayor. Si no se puede localizar Implanon®, puede continuar la anticoncepción más allá del tiempo deseado por la mujer y también el riesgo de padecer efectos adversos relacionados con el progestágeno.
- Con todos los anticonceptivos hormonales de baja dosis, se produce desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo por encima del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Generalmente, estos folículos más grandes desaparecen espontáneamente. Frecuentemente, son asintomáticos; en algunos casos se asocian con dolor abdominal leve y raramente requieren intervención quirúrgica.
- La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos habituales con progestágeno solo, no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado con la aparición frecuente de ovulaciones durante el empleo de estos métodos. A pesar del hecho de que Implanon® inhibe la ovulación de forma uniforme, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.
- Se ha notificado la aparición de las siguientes situaciones tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Implanon® Presentación (1 implante)	Jadelle® Presentación (2 implantes)	Mirena® Presentación(1 DIU)
Precio unitario (PVL+IVA) *	182€	158€	116,5€
Posología	Dura 3 años	Dura 5 años	Dura 5 años

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No se dispone de comparaciones directas que evidencien diferencia de eficacia en variables principales como el Índice de Pearl, no procediéndose al cumplimiento de este apartado.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se describen dos de los estudios acerca del coste eficacia de Implanon, Philips CJ¹⁸. Acerca del coste eficacia, en el Reino Unido, se indica que el coste por año con anticoncepción de Implanon® fue de 95 libras, comparado con las 146 libras y 168 libras para Norplant® y Mirena®, respectivamente. **En comparación con Depo Provera®, Implanon® fue menos costoso y más efectivo**, siendo el coste por año con anticoncepción de 131 libras para Depo Provera®.

Según Varney SJ, Guest JF¹⁹ Se creó un modelo de estudio para estimar el valor coste efectividad de los distintos sistemas anticonceptivos. Se partió de una base de datos en la que se incluían 16835 mujeres que recibieron alguno de los sistemas anticonceptivos de larga duración durante 1997 y 2002. Se observó que había una estrategia dominante por parte del NHS para comenzar la anticoncepción a largo tiempo con Mirena® o Implanon® y no con Depo provera®. **Así mismo se observó que comenzar con Implanon® era una opción menos coste efectiva que hacerlo con Mirena®.**

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En el GINF se indica un número aproximado de pacientes al año de 20 pero no se indica en base a qué criterios se seleccionarían esas pacientes. A priori puede parecer un número bajo.

Datos a tener en cuenta:

Mirena®- diagnóstico hospitalario sin cupón precinto. DIU con levonorgestrel que adquiere el hospital y dispensa a Consulta de ginecología. En 2008 se han dispensado 305 unidades y en 2009, de enero a abril, 82 unidades. PVL: 116.5€.

Anticoncepción con Mirena®=23.3€/año

Anticoncepción con Implanon®=60.7€/año

Coste incremental/paciente/año al prescribir Implanon® y no Mirena®=37.4€x20 pacientes estimados/año=748€.

En la GFT del hospital no hay incluido ningún anticonceptivo vía oral.

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Jadelle®- diagnóstico hospitalario con visado de inspección. Durante el 2008 se han prescrito 28 envases. Datos obtenidos del Distrito Granada. PVP-158€.

No es un fármaco incluido en la prestación sanitaria aunque sí ha habido algunas experiencias piloto (las cuales no se sabe si van a poder tener continuidad en el tiempo) en las cuales el Distrito ha comprado Implanon y lo ha distribuido entre algunos centros de atención primaria.

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El implante con etonogestrel es efectivo durante tres años como anticonceptivo y la fertilidad se recupera rápidamente tras la extracción del mismo.
- Parece que la inserción y la extracción es más sencilla que con Norplant®, y debe hacerse por personal médico especializado.
- El sangrado irregular es el efecto adverso más frecuente. La tasa de abandono por amenorrea e irregularidades en el sangrado es del 20%-30% en los 6-12 primeros meses. La tasa de abandono por cefalea es del 1,6% y por incremento de peso, del 2,3%.
- Coste incremental/paciente/año al prescribir Implanon® y no Mirena®=37.4€

- Parece razonable establecer un perfil de paciente susceptible de prescribir Implanon®

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se habría de indicar el perfil de paciente a seleccionar así como una estimación del número de pacientes/año y buscar posicionamiento frente a Mirena®.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S.
- 2.- Edwards JE. Implanon. A review of clinical Studies. *The british Journal of family planning* 1999;24:3-16.
- 3.- Urbancsek. An integrated análisis of nonmenstrual adverse events with implanon. *Contraception* 1998;58(6):109S-115S.
- 4.- Mascarenhas. Insertion and removal of implanon. *Contraception* 1998;58(6):79S-83S.
- 5.- Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of implanon. *Contraception* 1998;58(6):99S-107S.
- 6.- Egberg N. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to implanon and norplant. *Contraception* 1998;58(6):93-98.
- 7.- Reinprayoon D. Effects of the etonogestrel releasing contraceptive implant on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception* 2000; 239-246.
- 8.- Beerthuisen R. Bone mineral density during long term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non hormonal method of contraception. *Human Reproduction* 2000;15(1):118-229
- 9.- Darney P. Safety and efficacy of a single rod etonogestrel implant: results from 11 international clinical trials. *Fertility and sterility* 2008.
- 10.- Hidalgo MM. Ovarian cysts in users of Implanon® and Jadelle® subdermal contraceptive implants *Contraception* 2006;73(5):532-6.
- 11.- Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 jul 18.
- 12.- Gaffield ME. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006(73): 134-44.
- 13.- Hatcher R. *Contraceptive technology*. 18th revised ed.
- 14.- Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of implanon. A review of clinical trials and marketing experience. *The European journal of contraception and reproductive health care.* 2008;13(S1):4-12.
- 15.- Bitzer J. Acceptability and side effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the implanon swiss study Group. *The European journal of contraception and reproductive health care* 2004;9:278-84.
- 16.- Boletín de farmacovigilancia de la Región de Murcia. Número 7, 2008¹⁶
- 17.- Harrison M. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant: a case series from postmarketing experience in Australia.
- 18.- Philips CJ. Economic analysis of long term reversible contraceptives. Focus on Implanon. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(2):209-21.
- 19.- Varney SJ, Guest JF. Relative cost effectiveness of Depo Provera, Implanon and Mirena in reversible long term hormonal contraception in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(17):1141-51.