

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA

NEXPLANON®
ETONOGESTREL 68 mg
Implante

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada implante contiene:

Ingredientes activos:

Etonogestrel 68 mg

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NEXPLANON® está indicado para mujeres que desean evitar el embarazo.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La eficacia de NEXPLANON no depende de su administración diaria, semanal o mensual.

Se recomienda firmemente a los profesionales de la salud que participen en una sesión de capacitación para familiarizarse con el uso del aplicador de NEXPLANON y las técnicas de inserción y retiro del implante de NEXPLANON y, cuando corresponda, solicitar supervisión antes de insertar o retirar el implante.

Se inserta un único implante NEXPLANON por vía subdérmica, justo bajo la piel, en el lado interior de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción está superpuesto al músculo tríceps, aproximadamente a 8-10 cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm (1.25-2 pulgadas) posterior (debajo) al surco (canal) entre los músculos bíceps y tríceps. El motivo de esta ubicación es evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios que se ubican en el interior y alrededor del surco (Ver Figuras 2a, 2b y 2c). La inserción de un implante a mayor profundidad que la capa subdérmica (una inserción profunda) puede impedir la palpación y la localización, lo que dificulta o imposibilita el retiro [ver Dosis y Vía de Administración (3.2.3) y Advertencias y Precauciones (3.4.1)].

NEXPLANON debe insertarse antes de la fecha de expira que figura en el envase. NEXPLANON es un método anticonceptivo hormonal de acción prolongada (hasta 3 años), reversible. El implante debe retirarse al final del tercer año y puede reemplazarse por un nuevo implante al momento del retiro, si se desea continuar con la protección anticonceptiva.

3.2.1 Inicio del método anticonceptivo con NEXPLANON

IMPORTANTE: Descarte el embarazo antes de insertar el implante.

El momento de la inserción depende de la historia anticonceptiva reciente de la mujer, según lo siguiente:

- Sin antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales durante el mes anterior

NEXPLANON debe insertarse entre el Día 1 (primer día del sangrado menstrual) y el Día 5 del ciclo menstrual, incluso si la paciente aún sigue menstruando.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un anticonceptivo de respaldo.

Si no se inserta en la fecha recomendada, se debe aconsejar a la paciente que utilice un método

de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.

- Cambio de un método anticonceptivo anterior por NEXPLANON

Anticonceptivos hormonales combinados:

De preferencia, NEXPLANON debe insertarse el día después de haber tomado la última tableta activa del anticonceptivo oral combinado previo, o en el día del retiro del anillo vaginal, o el parche transdérmico. NEXPLANON debe insertarse a más tardar el día después del intervalo usual sin tableta, sin anillo, sin parche o tableta de placebo del anticonceptivo hormonal combinado previo.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en la fecha recomendada, se debe aconsejar a la paciente que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.

Anticonceptivos con únicamente progestágeno:

Existen varios tipos de métodos con únicamente progestágenos. NEXPLANON debe insertarse de la siguiente manera:

- Anticonceptivos inyectables: Inserte NEXPLANON el día en que corresponde la siguiente inyección.
- Minipíldora: La paciente podrá cambiarse a NEXPLANON en cualquier día del mes. NEXPLANON debe insertarse dentro de 24 horas después de tomar la última tableta.
- Implante anticonceptivo o sistema intrauterino (IUS, por sus siglas en inglés): Inserte NEXPLANON el mismo día que se retira el implante anticonceptivo o IUS previo.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en la fecha recomendada, se debe aconsejar a la paciente que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.

- Después de un aborto provocado o espontáneo

- Primer trimestre: NEXPLANON debe insertarse dentro de 5 días después de un aborto provocado o espontáneo en el primer trimestre.
- Segundo trimestre: Inserte NEXPLANON entre los días 21 y 28 después de un aborto provocado o espontáneo en el segundo trimestre.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en la fecha recomendada, se debe aconsejar a la paciente que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.

- Posterior al parto

- Fuera del período de lactancia: NEXPLANON debe insertarse entre los días 21 y 28 después del parto. Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en la fecha recomendada, se debe aconsejar a la paciente que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.
- Dentro del período de lactancia: NEXPLANON no debe insertarse sino hasta después de la cuarta semana posterior al parto. Debe recomendarse a la paciente que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya se han mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo.

3.2.2 Inserción de NEXPLANON

La base para el uso y el retiro posterior de NEXPLANON de una manera exitosa consiste en efectuar una correcta y cuidadosa inserción subdérmica del implante único en forma de varilla, de acuerdo con las instrucciones. Tanto el profesional de la salud como la paciente deben poder sentir el implante debajo de la piel, después de haberlo colocado.

Se recomienda firmemente a los profesionales de la salud que participen en una sesión de capacitación para familiarizarse con el uso del aplicador de NEXPLANON y las técnicas de inserción y retiro del implante de NEXPLANON y, cuando corresponda, solicitar supervisión antes de insertar o retirar el implante.

Preparación

Antes de insertar NEXPLANON, lea atentamente las instrucciones de inserción y toda la información de prescripción. Si no está seguro de los pasos necesarios para insertar y/o retirar NEXPLANON de una manera segura, no intente realizar el procedimiento.

Si tiene alguna duda, llame al 080053000. Para entrenamiento de los profesionales de la salud, videos demostrativos de la inserción y remoción están disponibles en línea (www.nexplanonvideos.com).

Antes de la inserción de NEXPLANON, el profesional de la salud debe confirmar que:

- La paciente no está embarazada y no tiene cualquier otra contraindicación para el uso de NEXPLANON [ver *Contraindicaciones (3.3)*].
- La paciente cuenta con una historia médica y se ha sometido a un examen físico, que debe incluir un examen ginecológico.
- La paciente entiende los beneficios y los riesgos de NEXPLANON.
- La paciente ha recibido una copia del Inserto para el Paciente que se incluye en el envase.
- La paciente no es alérgica a los antisépticos y anestésicos que se utilizarán durante la inserción.

Inserte NEXPLANON bajo condiciones asépticas.

Los siguientes equipos son necesarios para realizar la inserción del implante:

- Una mesa de exploración para que la paciente se recueste en ella
- Paños quirúrgicos estériles, guantes estériles, solución antiséptica, marcador quirúrgico
- Anestésico local, agujas y jeringa
- Gasa estéril, venda adhesiva, vendaje compresivo

Procedimiento de inserción

Para ayudar a garantizar que el implante se inserte justo debajo de la piel, los profesionales de la salud deben ubicarse de una manera que puedan ver el avance de la aguja, observando el aplicador desde el costado y no desde encima del brazo. Desde el costado, el lugar de inserción y el movimiento de la aguja justo debajo de la piel pueden visualizarse con claridad.

Para fines ilustrativos, se presentan las siguientes Figuras, que representan la parte interior del brazo izquierdo.

Paso 1. Haga que la paciente se recueste de espaldas sobre la mesa de exploración, con su brazo no dominante flexionado en el codo y girado hacia fuera, de manera que su mano se encuentre debajo (o lo más cerca posible) de su cabeza (Figura 1).



Figura 1



Paso 2. Identifique el lugar de inserción, que es en el lado interior de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción está superpuesto al músculo tríceps, aproximadamente a 8-10 cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm (1.25-2 pulgadas) posterior (debajo) al surco (canal) entre los músculos bíceps y tríceps (Figuras 2a, 2b y 2c). El motivo de esta ubicación es evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios que se ubican en el interior y alrededor del surco. Si no es posible insertar el implante en esta ubicación (por ejemplo, en mujeres con brazos delgados), debe insertarse en la parte posterior, lo más alejado posible del surco. [Ver Advertencias y Precauciones (3.4.1)]

Paso 3. Efectúe 2 marcas con un marcador quirúrgico: En primer lugar, marque el punto en el que se insertará el implante de etonogestrel y, en segundo lugar, marque un punto a 5 centímetros (2 pulgadas) proximal (hacia el hombro) a la primera marca (Figuras 2a y 2b). Esta segunda marca (marca guía) servirá posteriormente como una guía de la dirección a seguir durante la inserción.

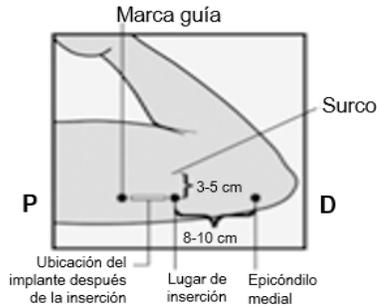


Figura 2a
P – Proximal (hacia el hombro)
D – Distal (hacia el codo)

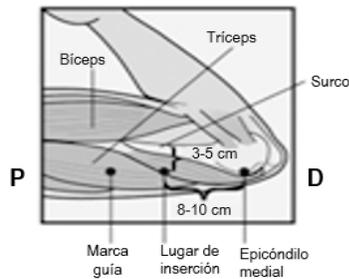


Figura 2b

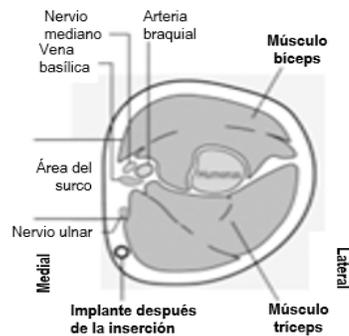


Figura 2c: Sección transversal de la parte superior del brazo izquierdo, vista desde el codo
Medial (lado interno del brazo)
Lateral (lado externo del brazo)

Paso 4. Una vez marcado el brazo, confirme que el lugar corresponda a la ubicación correcta del lado interior del brazo.

Paso 5. Limpie la piel desde el lugar de inserción hasta la marca guía, con una solución antiséptica.

Paso 6. Anestesia el área de inserción (por ejemplo, con un aerosol anestésico o inyectando 2 mL de lidocaína al 1 % justo debajo de la piel, a lo largo del túnel de inserción planificado).

Paso 7. Retire del blíster el aplicador desechable estéril de NEXPLANON precargado que contiene el implante. El aplicador no debe utilizarse si duda de su esterilidad. Antes de su uso, inspeccione visualmente el embalaje en busca de violaciones de integridad o daños (por ejemplo, roturas, perforaciones, etc.). Si el embalaje presenta algún daño visual que pueda comprometer la esterilidad, no utilice el producto.

Paso 8. Sostenga el aplicador justo por encima de la aguja, en el área de la superficie texturizada. Retire el tapón de protección transparente deslizándolo en sentido horizontal en la dirección de la flecha, alejándolo de la aguja (Figura 3). Si el tapón no se libera con facilidad, no debe utilizarse el aplicador. Debe ver el implante de color blanco observando la punta de la aguja. **No toque la lengüeta deslizante de color morado hasta que haya insertado por completo la aguja por vía subdérmica, pues si lo hace, la aguja se retraerá y liberará el implante del aplicador antes de tiempo.**

Paso 9. Si la lengüeta deslizante de color morado se libera prematuramente, reinicie el procedimiento con un nuevo aplicador.



Figura 3

Paso 10. Con su mano libre, estire la piel alrededor del lugar de inserción, hacia el codo (Figura 4).

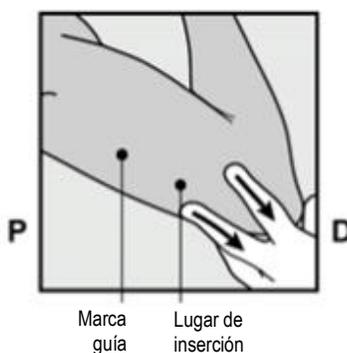


Figura 4

Paso 11. **El implante debe insertarse por vía subdérmica, justo debajo de la piel** (ver *Advertencias y Precauciones* (3.4.1))

Para ayudar a garantizar que el implante se inserte justo debajo de la piel, debe ubicarse de manera que pueda ver el avance de la aguja, observando el aplicador desde el costado y no

desde encima del brazo. En la vista lateral (ver Figura 6), puede ver claramente el lugar de inserción y el movimiento de la aguja debajo de la piel.

Paso 12. Pinche la piel con la punta de la aguja, con un ligero ángulo de menos de 30° (Figura 5a).

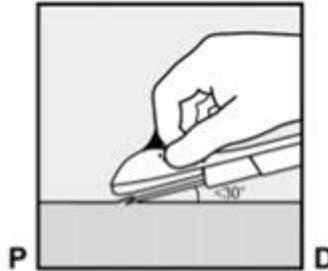


Figura 5a



Paso 13. Inserte la aguja hasta que el bisel (abertura inclinada de la punta) se encuentre justo debajo de la piel (y no más adentro) (Figura 5b). Si insertó la aguja más profunda que el bisel, retire la aguja hasta que solo el bisel se encuentre debajo de la piel.

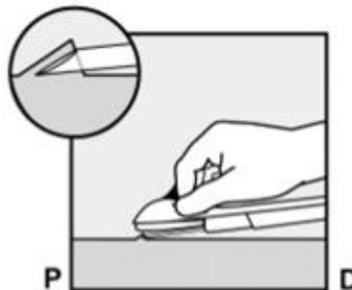


Figura 5b

Paso 14. Baje el aplicador hasta dejarlo en una posición casi horizontal. Para facilitar la colocación subdérmica, levante la piel con la aguja mientras desliza la aguja en su totalidad (Figura 6). Es posible que sienta una resistencia leve, pero no aplique una fuerza excesiva. **Si la aguja no se inserta en su totalidad, el implante no se insertará de una manera adecuada.**

Si la punta de la aguja se sale de la piel antes de haber culminado la inserción de la aguja, la aguja debe retraerse y reajustarse a la posición subdérmica, antes de completar el procedimiento de inserción.

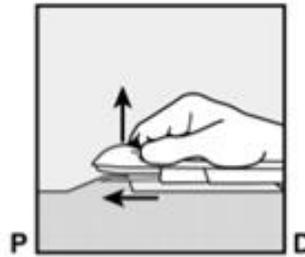


Figura 6

Paso 15. Mantenga el aplicador en la misma posición, con la aguja insertada en su totalidad (Figura 7). De ser necesario, puede usar su mano libre para estabilizar el aplicador. Desbloquee la lengüeta deslizante de color morado, empujándola ligeramente hacia abajo (Figura 8a). Mueva la lengüeta deslizante hacia atrás, hasta el tope. **No mueva el aplicador mientras esté moviendo la lengüeta deslizante de color morado** (Figura 8b). Ahora, el implante se encuentra en su posición subdérmica final y la aguja está bloqueada dentro del cuerpo del aplicador. El aplicador ahora puede ser retirado (Figura 8c).

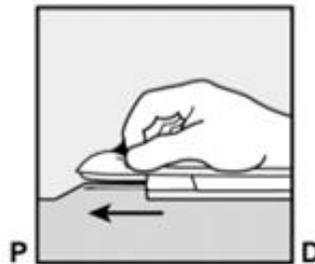


Figura 7

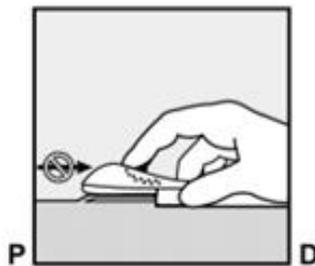


Figura 8a

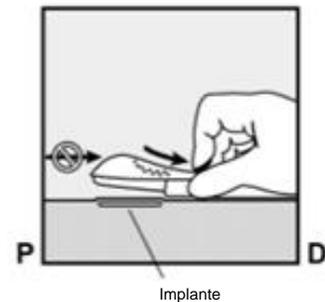


Figura 8b

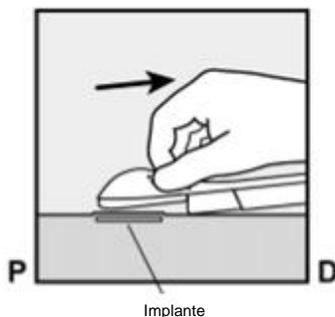


Figura 8c

Si el aplicador no se mantiene en la misma posición durante todo el procedimiento, o si la lengüeta deslizante de color morado no se desliza hacia atrás hasta el tope, el implante no se insertará de una manera adecuada y es posible que sobresalga por el lugar de inserción.

Si el implante sobresale por el lugar de inserción, retire el implante y efectúe un nuevo procedimiento en el mismo lugar de inserción, utilizando un nuevo aplicador. **No empuje el implante sobresaliente hacia la incisión.**

Paso 16. Aplique una venda adhesiva pequeña sobre el lugar de inserción.

Paso 17. **Siempre verifique la presencia del implante en el brazo de la paciente inmediatamente después de la inserción, mediante palpación.** Palpando ambos extremos del implante, podrá confirmar la presencia de la varilla de 4 cm (Figura 9). Ver “Si no puede palparse la varilla después de la inserción”, a continuación.



Figura 9

Paso 18. Pida a la paciente que palpe el implante.

Paso 19. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril, para minimizar los moretones. La paciente podrá retirarse el vendaje compresivo en 24 horas y la venda adhesiva pequeña sobre el lugar de inserción después de 3 a 5 días.

Paso 20. Complete la ETIQUETA DE LA PACIENTE y anéxela a la historia clínica de la paciente.

Paso 21. El aplicador es de un solo uso y debe desecharse de acuerdo con las regulaciones locales para el manejo de residuos peligrosos.

Si no es posible palpar la varilla después de la inserción:

Si no puede sentir el implante o tiene dudas de su presencia, es posible que el implante no se haya insertado o se haya insertado a demasiada profundidad:

- Verifique el aplicador. La aguja debe estar completamente retraída y solo debe ser visible la punta de color morado del obturador.

- Utilice otros métodos para confirmar la presencia del implante. Dada la naturaleza radiopaca del implante, los métodos adecuados de localización son: los rayos X bidimensionales y tomografía computarizada de rayos X (escaneo CT, por sus siglas en inglés). También puede utilizarse escaneo de ultrasonido (USS, por sus siglas en inglés) con un transductor de matriz lineal de alta frecuencia (10 MHz o mayor) o imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Si estos métodos fallan, llame al 080053000 para solicitar información acerca del procedimiento para medir los niveles de etonogestrel en sangre, que pueden utilizarse para verificar la presencia del implante.

Hasta haber verificado la presencia del implante, debe aconsejarse a la paciente que utilice un método anticonceptivo no hormonal, como los preservativos.

Los implantes colocados a demasiada profundidad deben localizarse y retirarse lo antes posible para evitar la posibilidad de migración distante [ver Advertencias y Precauciones (3.4.1)].

3.2.3 Retiro de NEXPLANON

Preparación



El retiro del implante solo debe ser efectuado en condiciones asépticas, por un profesional de la salud que esté familiarizado con la técnica de retiro. **Si usted no está familiarizado con la técnica de retiro, llame al 080053000 para obtener información adicional.**

Antes de iniciar el procedimiento de retiro, el profesional de la salud debe evaluar la ubicación del implante y leer atentamente las instrucciones para el retiro. La ubicación exacta del implante en el brazo debe verificarse mediante palpación. Si no es posible palpar el implante, consulte el registro médico, para verificar cuál es el brazo que contiene el implante. Si no puede palpar el implante, es posible que se haya colocado a demasiada profundidad o haya migrado. Considere que puede estar cerca de vasos y nervios. El retiro de implantes no palpables solo debe ser efectuado por un profesional de la salud con experiencia en el retiro de implantes colocados a demasiada profundidad, y familiarizado con la localización de implantes y con la anatomía del brazo. Llame al 080053000 para obtener información adicional. [Ver Localización y retiro de implantes no palpables, a continuación.]

Procedimiento para el retiro de un implante que puede palparse

Antes de retirar el implante, el profesional de la salud debe confirmar que:

- La paciente no es alérgica al antiséptico o al anestésico que se utilizará.

Los siguientes equipos son necesarios para el retiro del implante:

- Una mesa de exploración para que la paciente se recueste en ella
- Paños quirúrgicos estériles, guantes estériles, solución antiséptica, marcador quirúrgico
- Anestésico local, agujas y jeringa
- Bisturí estéril, fórceps (pinzas curvas y rectas de mosquito)
- Materiales para cierre cutáneo, gasa estéril y vendaje compresivo

Procedimiento de retiro

Para fines ilustrativos, las figuras representan la parte interior del brazo izquierdo

Paso 1. Haga que la paciente se recueste de espaldas sobre la mesa de exploración. El brazo debe estar con el codo doblado y la mano debajo (o lo más cerca posible) de la cabeza (Ver Figura 1).



Paso 2. Localice el implante por medio de palpación. Empuje el extremo del implante lo más cerca posible al hombro (Figura 10) para estabilizarlo; debe aparecer un bulto que indica la punta del implante que se encuentra más cerca del codo. **Si la punta no emerge, el retiro del implante puede ser más difícil** y debe ser efectuado por profesionales con más experiencia en el retiro de implantes colocados a demasiada profundidad. Llame al 080053000 para obtener información adicional.

Marque el extremo distal (el extremo más cercano al codo), por ejemplo, con un marcador quirúrgico.

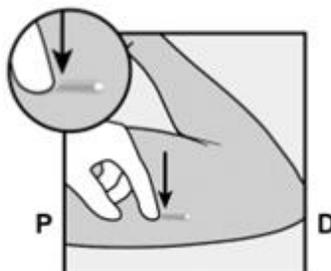


Figura 10

P – Proximal (hacia el hombro)
D – Distal (hacia el codo)

Paso 3. Limpie el lugar con una solución antiséptica.

Paso 4. Anestesia el lugar, por ejemplo, con 0.5 a 1 mL de lidocaína al 1 %, en la zona en que se efectuará la incisión (Figura 11). Asegúrese de inyectar la anestesia local **debajo** del implante, para mantenerlo cerca de la superficie de la piel. La inyección de anestesia local sobre el implante puede dificultar más el retiro.

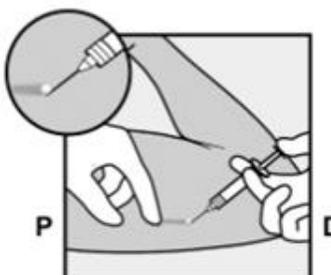


Figura 11

Paso 5. Empuje el extremo del implante más cercano al hombro (Figura 12) para estabilizarlo durante todo el procedimiento. Empezando por la punta del implante más cercana al codo, efectúe una incisión longitudinal (paralela al implante) de 2 mm hacia el codo. Tenga cuidado de no cortar la punta del implante.

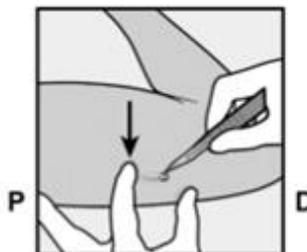


Figura 12

Paso 6. La punta del implante debe salir de la incisión. Si no lo hace, empuje suavemente el implante hacia la incisión, hasta que la punta sea visible. Agarre el implante con los fórceps y, si es posible, retire el implante (Figura 13). Si es necesario, retire con cuidado el tejido adherente de la punta

del implante, con una disección precisa. Si la punta del implante no queda expuesta después de la disección precisa, efectúe una incisión en la vaina de tejido y luego retire el implante con los fórceps (Figuras 14 y 15).

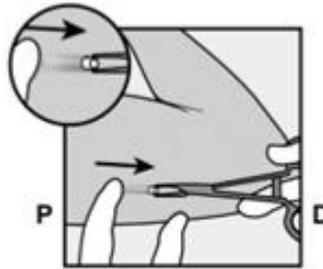
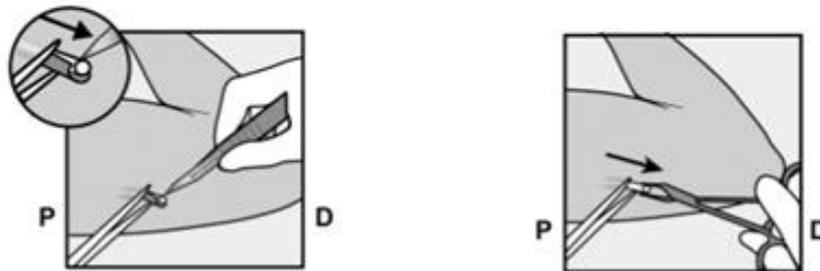


Figura 13



Paso 7. Si la punta del implante no queda visible en la incisión, inserte un fórceps (de preferencia pinzas curvas de mosquito, con las puntas apuntando hacia arriba) en forma superficial a la incisión (Figura 16). Con cuidado, agarre el implante y luego sostenga los fórceps con la otra mano (Figura 17).

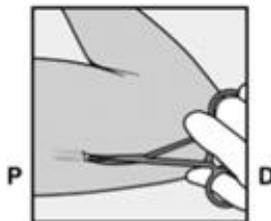


Figura 16

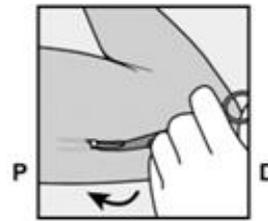


Figura 17

Paso 8. Con un segundo par de fórceps, diseccione cuidadosamente el tejido alrededor del implante y agarre el implante (Figura 18). En este momento, puede retirar el implante. **Si no puede sujetar el implante, detenga el procedimiento y refiera a la paciente a un profesional de la salud con experiencia en retiros de implantes complejos o llame al 080053000.**



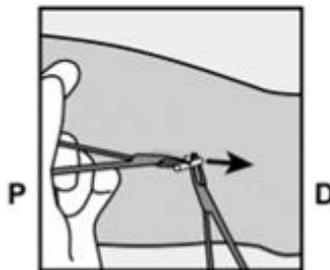


Figura 18

Paso 9. Confirme que todo el implante, que mide 4 cm de largo, se ha retirado, midiendo su longitud. Ha habido informes de implantes rotos dentro del brazo de la paciente. En algunos casos, se ha indicado que es difícil retirar un implante roto. Si se retira un implante parcial (menos de 4 cm), la pieza faltante debe retirarse siguiendo las instrucciones de la sección 3.2.3. Si la paciente desea continuar utilizando NEXPLANON; puede insertarse un nuevo implante inmediatamente después de retirar el implante anterior, utilizando la misma incisión, siempre y cuando el lugar se encuentre en la ubicación correcta [ver *Dosis y Vía de Administración* (3.2.4)].

Paso 10. Después de retirar el implante, cierre la incisión con un adhesivo estéril para cerrar heridas.

Paso 11. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril, para minimizar los moretones. La paciente podrá retirar el vendaje compresivo a las 24 horas y el adhesivo estéril para cerrar heridas de la herida a los 3 a 5 días.

Localización y retiro de un implante no palpable

Ha habido informes de migración del implante; por lo general, esto implica un movimiento menor con respecto a la posición original [ver *Advertencias y Precauciones* (3.4.1)], pero puede causar que el implante no pueda palparse en la ubicación en la que se colocó. Es posible que un implante que se haya insertado a demasiada profundidad, o que haya migrado, no pueda palparse y, por lo tanto, puede ser necesario recurrir a procedimientos de diagnóstico por imágenes, como se indica a continuación, para localizarlo.

Un implante que no puede palparse siempre debe localizarse antes de intentar retirarlo. Dada la naturaleza radiopaca del implante, pueden utilizarse métodos adecuados para la localización, como rayos X bidimensionales y tomografía computarizada de rayos X (CT). También puede utilizarse escaneo de ultrasonido (USS) con un transductor de matriz lineal de alta frecuencia (10 MHz o mayor) o imágenes de resonancia magnética (MRI). Una vez que el implante se ha localizado en el brazo, este debe ser retirado por un profesional de la salud con experiencia en el retiro de implantes colocados a demasiada profundidad y familiarizado con la anatomía del brazo. Debe considerarse el uso de guías de ultrasonido durante el retiro.

Si no es posible encontrar el implante en el brazo después de muchos intentos de localizarlo, considere el empleo de técnicas de diagnóstico por imágenes en el tórax, debido a que se ha informado acerca de eventos de migración a la vasculatura pulmonar. Si el implante se encuentra ubicado en el tórax, puede ser necesario aplicar procedimientos quirúrgicos o endovasculares para retirarlo; debe consultarse con profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del tórax.

Si en algún momento no es posible localizar el implante por medio de estos métodos de imágenes, puede determinarse el nivel de etonogestrel en sangre para verificar su presencia. Para obtener mayor información acerca de la determinación del nivel de etonogestrel en sangre, llame al 080053000 y solicite instrucciones adicionales.

Si el implante migra dentro del brazo, para retirarlo, puede ser necesario aplicar un procedimiento quirúrgico menor con una incisión más grande o un procedimiento quirúrgico en una sala de operaciones. El retiro de implantes insertados a demasiada profundidad debe efectuarse con cuidado, para no causar lesiones en las estructuras neurales o vasculares más profundas del brazo. Los implantes que no pueden palparse y son insertados a demasiada profundidad deben ser retirados por profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del brazo y el retiro de implantes insertados a demasiada profundidad.

Se recomienda firmemente no efectuar una cirugía de exploración sin tener conocimiento de la ubicación exacta del implante.

3.2.4 Reemplazo de NEXPLANON

Puede hacerse un reemplazo inmediato después del retiro del implante anterior; el procedimiento es similar al procedimiento de inserción descrito en la sección 3.2.2 Inserción de NEXPLANON.

El nuevo implante puede insertarse en el mismo brazo y a través de la misma incisión de la que se retiró el implante previo, si el lugar corresponde a la ubicación correcta, es decir 8-10 cm del epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm posterior (debajo) al surco [ver *Dosis y Vía de Administración (3.2.2)*]. Si se está utilizando la misma incisión para insertar un implante nuevo, anestesia el lugar de inserción [por ejemplo, aplicando 2 mL de lidocaína (1 %)] justo debajo de la piel, a lo largo del “canal de inserción”.

Siga los pasos subsecuentes en las instrucciones para la inserción [ver *Dosis y Vía de Administración (3.2.2)*].

3.3 CONTRAINDICACIONES

No debe utilizarse NEXPLANON en mujeres que tienen:

- Embarazo comprobado o sospecha de embarazo
- Antecedentes actuales o pasados de trombosis o trastornos tromboembólicos
- Tumores de hígado, benignos o malignos, o enfermedad hepática activa
- Hemorragias genitales anormales no diagnosticadas
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama, antecedentes personales de cáncer de mama u otros cánceres sensibles al progestágeno, en la actualidad o en el pasado
- Reacciones alérgicas a cualquiera de los componentes de NEXPLANON [ver *Reacciones adversas (3.8)*]

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La siguiente información se basa en la experiencia con los implantes de etonogestrel (IMPLANON y/o NEXPLANON), otros anticonceptivos con un progestágeno solo o la experiencia con anticonceptivos orales combinados (estrógeno más progestágeno).

3.4.1 Complicaciones de la Inserción/Retiro e Implantes Rotos/Doblados

Complicaciones de Inserción y Retiro

NEXPLANON debe insertarse a nivel subdérmico, de manera que pueda palparse después de la inserción; esto debe confirmarse mediante palpación inmediatamente después de la inserción. La instalación incorrecta de NEXPLANON puede pasar desapercibida a menos que se palpe inmediatamente después de la inserción. Si el implante no se inserta correctamente y esto pasa desapercibido, puede producirse un embarazo no deseado. Pueden producirse algunas complicaciones relacionadas con la inserción y el retiro, puede ocurrir, por ejemplo, dolor, parestesia, hemorragia, hematoma, cicatrices, o infección.

Si NEXPLANON se inserta a demasiada profundidad (intramuscular o intrafascial), pueden producirse lesiones neurales o vasculares. Para ayudar a reducir el riesgo de lesiones neurales o vasculares, NEXPLANON debe insertarse a nivel subdérmico justo debajo de la piel, en el lado interior de la parte superior del brazo no dominante que se superpone al músculo tríceps, aproximadamente de 8-10 cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y a 3-5 cm (1.25-2 pulgadas) posterior (debajo) al surco (canal) entre los músculos bíceps y tríceps. El motivo de esta ubicación es evitar los grandes nervios y vasos sanguíneos que se encuentran en el interior y alrededor del surco. Las inserciones profundas de NEXPLANON han estado asociadas con parestesia (debida a una lesión neural), la migración del implante (debida a una inserción intramuscular o fascial) y la inserción intravascular. Si se desarrolla una infección en el lugar de inserción, inicie un tratamiento adecuado. Si la infección persiste, el implante debe retirarse. Las inserciones incompletas o infecciones pueden ser causa de la expulsión.

Los informes sobre la migración del implante dentro del brazo pueden haber estado relacionados con una inserción profunda. Los informes posteriores a la comercialización de implantes ubicados dentro de los vasos del brazo y la arteria pulmonar, también pueden haber estado relacionados con inserciones profundas o inserciones intravasculares. Algunos casos de implantes encontrados dentro

de la arteria pulmonar estuvieron asociados con dolor de pecho y/o trastornos respiratorios (como disnea, tos o hemoptisis); otros fueron asintomáticos. En los casos en que el implante ha migrado hacia la arteria pulmonar, puede ser necesario llevar a cabo procedimientos endovasculares o quirúrgicos para retirarlo.

El retiro del implante puede ser difícil o imposible si el implante no se inserta en forma correcta, se inserta demasiado profundo, no es palpable, se encapsula en el tejido fibroso o ha migrado. Si, en cualquier momento, no es posible palpar el implante, este debe localizarse; además, se recomienda retirarlo. Cuando se retira un implante, es importante retirarlo en su totalidad [ver *Dosis y Vía de Administración* (3.2.3)].

Se recomienda firmemente no efectuar una cirugía de exploración sin tener conocimiento de la ubicación exacta del implante. El retiro de implantes insertados a demasiada profundidad debe efectuarse con precaución, para evitar lesiones en las estructuras neurales o vasculares más profundas en el brazo; solo los profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del brazo deben efectuar este procedimiento. Si el implante se encuentra ubicado en el tórax, debe consultarse con profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del tórax. De no retirar el implante, pueden producirse efectos permanentes de etonogestrel, como compromiso de la fertilidad, embarazo ectópico, o persistencia o incidencia de un evento adverso relacionado con el medicamento.

Implantes Rotos/Doblados

Se han informado casos de rotura o doblamiento de implantes mientras se insertan en el brazo de un paciente. También se han producido casos de migración de un fragmento roto de un implante dentro del brazo. Estos casos pueden estar relacionados con fuerzas externas, por ejemplo, manipulación del implante o deportes de contacto. La tasa de liberación de etonogestrel puede aumentar ligeramente en un implante roto o doblado, según datos *in vitro*. Como se señaló anteriormente, cuando se retira un implante, es importante retirarlo en su totalidad [ver *Dosis y Vía de Administración* (3.2.3)].

3.4.2 Cambios en los patrones del sangrado menstrual

Después de iniciar el uso de NEXPLANON, es probable que las pacientes sufran un cambio con respecto a sus patrones de sangrado menstrual. Entre ellos pueden incluirse los cambios en la frecuencia del sangrado (ausente, menos o más frecuente o continuo), intensidad (reducido o incrementado) o la duración. En los estudios clínicos del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los patrones de sangrado iban desde amenorrea (1 de cada 5 mujeres) a sangrado frecuente o prolongado (1 de cada 5 mujeres). El patrón de sangrado experimentado durante los 3 primeros meses de uso de NEXPLANON puede ser bastante predictivo del patrón de sangrado futuro para muchas mujeres. Debe aconsejarse a las pacientes con respecto a los cambios que podrían experimentar en el patrón de sangrado, para que sepan qué esperar. El sangrado anormal debe evaluarse según sea necesario, para descartar algunas condiciones patológicas o el embarazo.

En los estudios clínicos del implante de etonogestrel no radiopaco, los informes de cambios en el patrón de sangrado constituyeron el motivo más común para la interrupción del tratamiento (11.1%). El sangrado irregular (10.8%) fue el motivo más común para que las mujeres interrumpieran el tratamiento, mientras que la amenorrea (0.3%) se citó con menor frecuencia. En estos estudios, las pacientes tuvieron un sangrado durante 17.7 días de sangrado normal o sangrado leve cada 90 días (en función de 3,315 intervalos de 90 días registrados por 780 pacientes). Los porcentajes de pacientes que tuvieron 0, 1-7, 8-21 o > 21 días de sangrado leve o sangrado normal en un intervalo de 90 días mientras utilizaban el implante de etonogestrel no radiopaco se presentan en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Sangrado normal o sangrado leve: Incidencia y duración en un intervalo de 90 días mientras usaban el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON)

Total de días de sangrado normal o sangrado leve	Porcentaje de pacientes		
	Días de tratamiento 91-180 (N = 745)	Días de tratamiento 271 – 360 (N = 657)	Días de tratamiento 631 – 720 (N = 547)
0 días	19%	24%	17%
1-7 días	15%	13%	12%
8-21 días	30%	30%	37%
> 21 días	35%	33%	35%

Los patrones de sangrado observados con el uso del implante de etonogestrel no radiopaco por hasta 2 años, y la proporción de intervalos de 90 días con estos patrones de sangrado, se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Patrones de sangrado cuando se utiliza el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) durante los 2 primeros años de uso*

PATRONES DE SANGRADO	DEFINICIONES	%†
Infrecuente	Menos de 3 episodios de sangrado normal y/o sangrado leve en 90 días (con excepción de la amenorrea)	33.6
Amenorrea	Sin sangrado normal y/o sangrado leve en 90 días	22.2
Prolongado	Cualquier episodio de sangrado normal y/o sangrado leve que durara más de 14 días en 90 días	17.7
Frecuente	Más de 5 episodios de sangrado normal y/o sangrado leve en 90 días	6.7

* Basado en 3315 períodos de registro con una duración de 90 días en 780 mujeres, sin considerar los 90 primeros días después de la inserción del implante

†% = Porcentaje de intervalos de 90 días con este patrón

En caso de sangrado vaginal anormal no diagnosticado, persistente o recurrente, deben tomarse medidas adecuadas para descartar cualquier cáncer.

3.4.3 Embarazos ectópicos

De la misma manera que con todos los productos anticonceptivos con progestágeno solo, manténgase alerta a la posibilidad de que se produzca un embarazo ectópico en pacientes que utilizan NEXPLANON y quedan embarazadas o se quejan de dolor en la parte inferior del abdomen. Aunque los embarazos ectópicos son poco comunes entre las mujeres que utilizan NEXPLANON, es más probable que los embarazos ectópicos se produzcan en mujeres que utilizan NEXPLANON que en mujeres que no utilizan anticonceptivos.

3.4.4 Eventos trombóticos y otros eventos vasculares

El uso de anticonceptivos hormonales combinados (progestágeno más estrógeno) incrementa el riesgo de eventos vasculares, incluidos los eventos arteriales (accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio) o eventos trombóticos venosos profundos (tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana y embolia pulmonar). NEXPLANON es un anticonceptivo con progestágeno solo. Se desconoce si este riesgo elevado es aplicable a etonogestrel solo. Se recomienda, sin embargo, evaluar minuciosamente a las pacientes con factores de riesgo conocidos que incrementan el riesgo de tromboembolia venosa o arterial.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos trombóticos arteriales y eventos trombóticos venosos, incluidos los casos de embolia pulmonar (algunos mortales), trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, en mujeres que utilizan implantes de etonogestrel. NEXPLANON debe retirarse en caso de trombosis.

Debido a riesgo de tromboembolia asociado con el embarazo e inmediatamente después del parto, NEXPLANON no debe utilizarse antes de 21 días posteriores al parto. Las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos deben estar conscientes de la posibilidad de que vuelvan a experimentarlos.

Evalúe de inmediato la presencia de trombosis venosa retiniana si se produce una pérdida de la visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas.

Considere el retiro del implante NEXPLANON en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

3.4.5 Quistes ováricos

Si se produce un desarrollo folicular, a veces la atresia del folículo se retrasa y el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos agrandados desaparecen en forma espontánea. En raras ocasiones, puede ser necesario practicar una cirugía.

3.4.6 Carcinoma de mama y de los órganos reproductores

Las pacientes que actualmente tienen o han tenido cáncer de mama no deben utilizar anticonceptivos hormonales, debido a que el cáncer de mama puede ser sensible a hormonas [ver *Contraindicaciones (3.3)*]. Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales combinados puede incrementar la incidencia de cáncer de mama; sin embargo, otros estudios no han confirmado tales hallazgos.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales combinados está asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe una controversia en cuanto al grado en que estas conclusiones se deben a diferencias en la conducta sexual u otros factores.

Las mujeres con una historia familiar de cáncer de mama que desarrollan nódulos de mama deben ser monitoreadas cuidadosamente.

3.4.7 Enfermedad hepática

Las alteraciones de la función hepática pueden necesitar la interrupción del uso de anticonceptivos hormonales hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. Retire el implante NEXPLANON si se desarrolla ictericia.

Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de anticonceptivos hormonales combinados. El número estimado de riesgos atribuibles es de 3.3 casos por 100,000 para las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. No se sabe si existe un riesgo similar con los métodos con progestágeno solo, como NEXPLANON.

El progestágeno en NEXPLANON puede tener una metabolización inadecuada en mujeres con problemas hepáticos. El uso de NEXPLANON en mujeres con enfermedad hepática activa o cáncer de hígado está contraindicado [ver *Contraindicaciones (3.3)*].

3.4.8 Aumento de peso

En los estudios clínicos, el aumento de peso en las usuarias del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) en Estados Unidos fue de 2.8 libras (equivalente a 1.27 kg) después de un año y 3.7 libras (equivalente a 1.68 kg) después de 2 años. Se desconoce qué proporción del aumento de peso se relaciona con el implante de etonogestrel no radiopaco. En los estudios, el 2.3% de las usuarias informó acerca de aumento de peso como la razón por haber retirado el implante de etonogestrel no radiopaco.

3.4.9 Presión arterial elevada

Debe desaconsejarse el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con antecedentes de enfermedades relacionadas con la hipertensión o nefropatía. Para las mujeres con hipertensión adecuadamente controlada, puede considerarse el uso de NEXPLANON. Las pacientes con hipertensión que utilicen NEXPLANON deben ser monitoreadas de cerca. Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de NEXPLANON, o un aumento significativo en la presión arterial no responde de manera adecuada a la terapia con antihipertensivos, debe retirarse el implante NEXPLANON.

3.4.10 Patología de la vesícula biliar

Los estudios sugieren un pequeño incremento del riesgo relativo de desarrollar una patología de la vesícula biliar entre las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. Se desconoce si existe un riesgo similar con los métodos con progestágeno solo como NEXPLANON.

3.4.11 Efectos metabólicos en carbohidratos y lípidos

El uso de NEXPLANON puede inducir una resistencia leve a insulina y cambios pequeños en las concentraciones de glucosa con un significado clínico desconocido. Monitoree cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas que utilizan NEXPLANON.

Debe efectuarse el seguimiento cercano de las pacientes que se están tratando por hiperlipidemia, si deciden utilizar NEXPLANON. Algunos progestágenos pueden elevar los niveles de LDL y pueden hacer más difícil el control de hiperlipidemia.

3.4.12 Estado de ánimo depresivo

Las mujeres con antecedentes de estado de ánimo depresivo deben ser observadas cuidadosamente. Debe considerarse la posibilidad de retirar NEXPLANON en pacientes que se deprimen significativamente.

3.4.13 Trastornos psiquiátricos

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

3.4.14 Retorno a la ovulación

En los estudios clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los niveles de etonogestrel en sangre disminuyeron por debajo de la sensibilidad del ensayo, durante una semana después de retirar el implante. Además, se observó que se producían embarazos en plazos tan cortos como 7 a 14 días después del retiro. En consecuencia, la paciente debe reiniciar los anticonceptivos inmediatamente después del retiro del implante si se desea continuar con la protección anticonceptiva.

3.4.15 Retención de líquidos

Los anticonceptivos hormonales pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Deben recetarse con precaución, y solo con un monitoreo cuidadoso, en pacientes con enfermedades que podrían agravarse por la retención de líquidos. Se desconoce si NEXPLANON causa retención de líquidos.

3.4.16 Lentes de contacto

Las pacientes que usan lentes de contacto y desarrollen cambios visuales o cambios en la tolerancia a los lentes deben someterse a una evaluación oftalmológica.

3.4.17 Monitoreo

Las mujeres que utilicen NEXPLANON deben acudir a una consulta anual con su médico para una revisión de su presión arterial y otros tipos de atención médica indicados.

3.4.18 Interacciones con otros medicamentos y pruebas de laboratorio

Las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) pueden disminuir durante los 6 primeros meses siguientes a la inserción de NEXPLANON, seguidas de una recuperación gradual. Inicialmente, las concentraciones de tiroxina pueden sufrir una ligera disminución seguida de una recuperación gradual hasta los valores iniciales.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

3.4.20 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de NEXPLANON se estableció en mujeres en edad fértil. Se espera que la seguridad y eficacia de NEXPLANON sean iguales para adolescentes que ya pasaron por la pubertad. Sin embargo, no se han efectuado estudios clínicos en mujeres de menos de 18 años de edad. El uso de este producto antes del primer período menstrual no está indicado.

3.4.21 Uso geriátrico

Este producto no se ha estudiado en mujeres de más de 65 años de edad y no está indicado para esta población.

3.4.22 Deterioro hepático

No se han efectuado estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la eliminación de NEXPLANON. El uso de NEXPLANON en mujeres con enfermedad hepática activa está contraindicado [ver *Contraindicaciones* (3.3)].

3.4.23 Mujeres con sobrepeso

La efectividad del implante de etonogestrel en mujeres que pesan más del 130% de su peso ideal no se ha definido, debido a que no se han efectuado estudios clínicos con estas mujeres. Las concentraciones en suero de etonogestrel guardan una relación inversa con el peso corporal y disminuyen con el tiempo después de la inserción del implante. Por lo tanto, es posible que NEXPLANON sea menos efectivo en mujeres con sobrepeso, en especial en presencia de otros factores que reducen las concentraciones en suero de etonogestrel, como el uso concomitante de inductores de enzimas hepáticas.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

3.4.24 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses efectuado en ratas con implantes subdérmicos que liberaban 10 y 20 mcg de etonogestrel al día (equivalentes a aproximadamente 1.8–3.6 veces la exposición sistémica en estado estable en mujeres que utilizan NEXPLANON), no se observó un potencial carcinogénico relacionado con el medicamento. Etonogestrel no fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa Ames/Salmonella *in vitro*, el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino o en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*. La fertilidad en ratas volvió después del retiro del tratamiento.

3.4.25 CONSEJOS PARA LA PACIENTE

Recomiende a la paciente leer el inserto para el paciente aprobado (Información para la paciente).

Aconseje a las mujeres respecto a los procedimientos de inserción y retiro del implante NEXPLANON. Entregue a la paciente una copia del inserto para el paciente y asegúrese de que entienda la información contenida en el mismo antes de la inserción y el retiro.

- Recomiende a la paciente que se ponga en contacto con su profesional de la salud de inmediato si, en cualquier momento, no puede palpar el implante.
- Indique a las pacientes que NEXPLANON no brinda protección contra la infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés) (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.
- Indique a las pacientes que el uso de NEXPLANON puede estar asociado con cambios en sus patrones de sangrado menstrual, para que sepan qué esperar.
- Información de seguridad para resonancia magnética: NEXPLANON es seguro para resonancia magnética.

Recomendar a las pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Consulte el inserto de los medicamentos que se utilizan en forma concurrente para obtener información adicional acerca de las interacciones con anticonceptivos hormonales o el potencial de alteraciones enzimáticas.

3.5.1 Efectos de otros medicamentos en los anticonceptivos hormonales

Sustancias que reducen las concentraciones en plasma de los anticonceptivos hormonales (HC, por sus siglas en inglés) y disminuyen de manera potencial la eficacia de los HC:

Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, incluidos los citocromos P450 3A4 (CYP3A4), pueden disminuir las concentraciones en plasma de los HC y, de manera potencial, disminuir la efectividad de los HC o incrementar el sangrado intercurrente.

Entre los medicamentos o productos herbales que pueden disminuir la efectividad de los HC se incluyen: efavirenz, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentán, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato, rifabutina, rufinamida, aprepitant y productos que contienen la hierba de San Juan. Las interacciones entre los HC y otros medicamentos pueden causar sangrado intercurrente o falla del anticonceptivo. Recomiende a las pacientes utilizar un método anticonceptivo no hormonal alternativo o un método de respaldo cuando se utilizan inductores enzimáticos con los HC y continuar usando los anticonceptivos no hormonales de respaldo durante 28 días después de interrumpir el inductor enzimático, para garantizar la fiabilidad del anticonceptivo.

Sustancias que incrementan las concentraciones en plasma de HC:

La coadministración de ciertos HC e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4, como itraconazol, voriconazol, fluconazol, jugo de toronja o ketoconazol pueden incrementar las concentraciones en suero de progestágenos, incluido etonogestrel.

Inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (HIV)/virus de la hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés) e inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos:

Se ha observado cambios significativos (incremento o disminución) en las concentraciones en plasma de progestágeno en casos de coadministración con inhibidores de la proteasa del HIV (disminución [por ejemplo, nelfinavir, ritonavir, darunavir/ritonavir, (fos)amprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir] o incremento [por ejemplo, indinavir y atazanavir/ritonavir])/inhibidores de la proteasa del HCV (disminución [por ejemplo, boceprevir y telaprevir]) o con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (disminución [por ejemplo, nevirapina, efavirenz] o incremento [por ejemplo, etravirina]). En algunos casos, estos cambios pueden ser importantes desde el punto de vista clínico.

Consulte la información de prescripción de los medicamentos antivirales o antirretrovirales concomitantes para identificar las interacciones potenciales.

3.5.2 Efectos de los anticonceptivos hormonales en otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones en plasma pueden incrementarse (por ejemplo, ciclosporina) o reducirse (por ejemplo, lamotrigina). Consulte los insertos de todos los medicamentos que se utilizan en forma concurrente para obtener información adicional acerca de las interacciones con anticonceptivos hormonales o el potencial de alteraciones enzimáticas.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

3.6.1 Embarazo

Resumen de riesgos

NEXPLANON está contraindicado durante el embarazo, debido a que no existe ninguna necesidad de usar un método de prevención del embarazo en mujeres que ya están embarazadas [*ver Contraindicaciones (3.3)*]. Los estudios epidemiológicos y meta-análisis no han mostrado un incremento en el riesgo de defectos de nacimiento de carácter genital o no genital (incluidas las anomalías cardíacas y los defectos de reducción de extremidades) después de la exposición materna a CHC en dosis bajas antes de la concepción o durante las etapas iniciales del embarazo. No se observaron efectos adversos en ratas y conejos hembra preñadas con la administración de etonogestrel durante la organogénesis en dosis de 315 o 781 veces la dosis anticipada en seres humanos (60 µg/día) (*ver Datos*).

NEXPLANON debe retirarse si se mantiene un embarazo.

Datos

Datos relacionados con animales

Se efectuaron estudios de teratología en ratas y conejos utilizando administración por vía oral hasta 315 y 781 veces la dosis de etonogestrel en seres humanos (basada en la superficie corporal) y no relevaron evidencia de daños fetales como resultado de la exposición a etonogestrel.

3.6.2 Lactancia

Resumen de riesgos

En la leche humana se encuentran presentes cantidades pequeñas de esteroides y/o metabolitos anticonceptivos, entre los que se incluye etonogestrel. No se han observado efectos adversos en la producción o la calidad de la leche materna o en el desarrollo físico o psicomotriz de niños lactantes (*ver Datos*).

Los anticonceptivos hormonales, entre los que se incluye etonogestrel, pueden reducir la producción de leche en madres en período de lactancia. Es menos probable que suceda esto una vez que la lactancia está bien establecida; sin embargo, en algunas mujeres puede producirse en cualquier momento. En la medida de lo posible, indique a la madre en período de lactancia las opciones de anticonceptivos hormonales y no hormonales, debido a que es posible que, para estos pacientes, los esteroides no sean la elección inicial. Los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de NEXPLANON de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño lactante causado por NEXPLANON o por la enfermedad subyacente de la madre.

Datos

La cantidad de etonogestrel contenida en la leche materna se midió en 38 mujeres en período de lactancia que empezaron a usar IMPLANON durante la cuarta a octava semana después del parto. El estudio evaluó IMPLANON frente a otro anticonceptivo, no fue aleatorizado y los datos se consideraron como datos de observación y exploración; en consecuencia, no fue posible hacer comparaciones. En

función de las conclusiones de este estudio, durante los primeros meses siguientes a la inserción de IMPLANON, cuando los niveles de etonogestrel en sangre materna son máximos, el niño puede ingerir aproximadamente 100 ng de etonogestrel al día, en función de una ingesta diaria promedio de leche de 658 mL. Basado en una ingestión diaria de leche de 150 mL/kg, la dosis diaria media de etonogestrel por el niño un mes después de la inserción de IMPLANON es aproximadamente igual a 2.2% de la dosis materna diaria ajustada al peso; es decir, aproximadamente 0.2% de la dosis diaria materna absoluta estimada. No se observaron reacciones adversas en niños lactantes expuestos a etonogestrel a través de la leche materna. No se detectaron efectos adversos en la producción o la calidad de la leche materna.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Ninguno conocido

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas indicadas con el uso de anticonceptivos hormonales se explican en otras partes del inserto:

- Cambios en los patrones de sangrado menstrual [ver Advertencias y Precauciones (3.4.2)]
- Embarazos ectópicos [ver Advertencias y Precauciones (3.4.3)]
- Eventos trombóticos y otros eventos vasculares [ver Advertencias y Precauciones (3.4.4)]
- Enfermedad hepática [ver Advertencias y Precauciones (3.4.7)]

3.8.1 Experiencia en estudios clínicos

Las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otro medicamento; es posible que no representen las tasas observadas en la práctica, debido a que los estudios clínicos se efectúan en condiciones ampliamente variables.

En estudios clínicos que incluyeron a 942 mujeres en las que se evaluó la seguridad, el cambio en los patrones de sangrado menstrual (menstruación irregular) fue la reacción adversa más común que causó la interrupción del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) (11.1% de las mujeres).

Las reacciones adversas que causaron una tasa de interrupción $\geq 1\%$ se presentan en el Cuadro 3.

Cuadro 3: Reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento en el 1% o más de participantes en estudios clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON)

Reacciones adversas	Todos los estudios N = 942
Irregularidades en el sangrado*	11.1%
Labilidad emocional †	2.3%
Aumento de peso	2.3%
Cefalea	1.6%
Acné	1.3%
Depresión‡	1.0%

* Incluye sangrado “frecuente”, “abundante”, “prolongado”, “leve” y otros patrones de sangrado irregular.

† Entre los participantes de Estados Unidos (N=330), el 6.1% experimentó labilidad emocional que causó la interrupción.

‡ Entre los participantes de Estados Unidos (N=330), el 2.4% experimentó depresión que causó la interrupción.

En el Cuadro 4 se presentan otras reacciones adversas comunicadas al menos por el 5% de las participantes de estudios clínicos efectuados con el implante de etonogestrel no radiopaco.

Cuadro 4: Reacciones adversas comunes informadas por $\geq 5\%$ de participantes en estudios clínicos efectuados con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON)

Reacciones adversas	Todos los estudios N = 942
Cefalea	24.9%

Vaginitis	14.5%
Aumento de peso	13.7%
Acné	13.5%
Dolor de mamas	12.8%
Dolor abdominal	10.9%
Faringitis	10.5%
Leucorrea	9.6%
Síntomas similares a los de la gripe	7.6%
Mareos	7.2%
Dismenorrea	7.2%
Dolor de espalda	6.8%
Labilidad emocional	6.5%
Náuseas	6.4%
Dolor	5.6%
Nerviosismo	5.6%
Depresión	5.5%
Hipersensibilidad	5.4%
Dolor en el lugar de inserción	5.2%

En un estudio clínico de NEXPLANON, en el cual se pidió a los investigadores examinar el lugar del implante después de la inserción, el 8.6% de pacientes informó acerca de reacciones en el lugar del implante. La complicación más frecuente en el lugar del implante fue eritema, de lo cual se informó durante o poco después de la inserción; se produjo en el 3.3% de participantes. Adicionalmente, se informaron casos de hematoma (3.0%), moretones (2.0%), dolor (1.0%) e hinchazón (0.7%).

3.8.2 Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones y eventos adversos del estudio posterior a la comercialización

Estudio de evaluación de riesgo de observación de Nexplanon (NORA, por sus siglas en inglés)

Se realizó un estudio de vigilancia activa prospectivo posterior a la comercialización entre 7,364 pacientes en los Estados Unidos para caracterizar la frecuencia de eventos relacionados a la inserción, ubicación y remoción.

Inserción del implante

Se produjo dificultad en la inserción o un evento relacionado a la inserción en 2.6% de los participantes del estudio. La incidencia general de inserción incorrecta (falta de inserción no reconocida, inserción parcial e inserción profunda), que los profesionales de la salud informaron fue 12.6 por cada 1,000 inserciones (CI de 95%, 10.2, 15.5). El cuadro 5 resume los tipos y frecuencias de estas inserciones incorrectas.

Cuadro 5: Tipos e incidencia de inserciones incorrectas reportadas por los profesionales de la salud

Tipo de evento de inserción incorrecta	Número de eventos*	Incidencia por 1,000 Inserciones (CI de 95%)
<i>Falta de inserción no reconocida ((inicialmente)</i>	1	0.1 (0.0-0.8)
<i>Inserciones parciales</i>	27	3.7 (2.4-5.3)
<i>Inserciones profundas</i>	65	8.8 (6.8-11.2)
Lesión al nervio o vaso sanguíneo	1	0.1 (0.0-0.8)
Implante ubicado dentro del músculo	2	0.3 (0.0-1.0)
Implante ubicado cerca a la fascia	56	7.6 (5.8-9.9)
Implante no palpable	6	0.8 (0.3-1.8)

*Procedimientos totales de inserción= 7,364

Remoción del implante

La información de remoción del implante de los profesionales de la salud y los pacientes se recolectó para 5,159 pacientes (70% de la población del estudio). De estos pacientes, se contaba con

datos de los profesionales de la salud sobre 4,373 procedimientos de remoción. Los profesionales de la salud informaron sobre dificultades o complicaciones relacionadas a la remoción en 1.5% de los procedimientos de remoción. El Cuadro 6 brinda un resumen.

Cuadro 6: Eventos relacionados a la remoción reportados por los profesionales de la salud

Eventos relacionados a la remoción	Número de eventos*	Incidencia por 1,000 extracciones (CI de 95%)
Cualquier evento †	60	13.7 (10.5-17.6)
Envuelto en tejido fibrótico	29	6.6 (4.4-9.5)
Implante demasiado profundo	11	2.5 (1.3-4.5)
Implante migrado ‡	6	1.4 (0.5-3.0)
Se requiere múltiples intentos	13	3.0 (1.6-5.1)
Otro §	14	3.2 (1.8-5.4)

*Procedimientos totales de remoción: N= 4,373

†Limitado a un evento por procedimiento de remoción

‡Sólo se reportó migraciones locales dentro del brazo

§Otros incluyó implantes doblados o fragmentados, problemas relacionados al paciente, cuidado requerido de la herida, dos incisiones requeridas y dificultad para identificar el final del dispositivo.

Al momento de la remoción del implante, dieciocho implantes (0.4% de todas las localizaciones o extracciones) no fueron palpables por los profesionales de la salud. De estos dieciocho, once se localizaron y extrajeron y uno se localizó, pero se dejó en el lugar. No se intentó la remoción de seis implantes no palpables debido a afecciones de salud subyacentes, problemas administrativos o razones no especificadas.

No se informó sobre implantes que hayan migrado a más de algunos centímetros desde el lugar de inserción y ningún reporte de implante localizado en un lugar diferente al brazo. Los profesionales de la salud no informaron sobre lesiones neurovasculares.

Reacciones adversas informadas por los pacientes

El Cuadro 7 brinda un resumen de las reacciones adversas informadas por los pacientes al momento de la inserción del implante y después de su remoción.

Cuadro 7: Reacciones adversas que informaron los pacientes en la inserción del implante y después de su remoción

Reacciones adversas que informó el paciente	En la inserción		Después de la remoción	
	N*	Incidencia por 1000 inserciones (CI de 95%)	N*	Incidencia por 1000 inserciones (CI de 95%)
Cualquier evento†	49	6.7 (4.9-8.8)	42‡	5.7 (4.1-7.7)
Hormigueo/ entumecimiento (brazo/ mano/ dedos)	17	2.3 (1.4-3.7)	24	3.3 (2.1-4.9)
Dolor severo	10	1.4 (0.7-2.5)	11	1.5 (0.8-2.7)
Fuerza/ movimiento alterado	3	0.4 (0.1-1.2)	8	1.1 (0.5-2.1)
Lesión a los vasos o coágulos sanguíneos en el brazo §	2	0.3 (0-1.0)	--	--
Otro¶	22	3.0 (1.9-4.5)	18	2.4 (1.5-3.9)

*Procedimientos totales de inserción: N = 7,364

†Limitado a un evento por mujer

‡En base a 3,447 cuestionarios

§No se observaron coágulos de sangre durante el estudio

¶"Otro" incluye dolor en el lugar de la inserción o localizado, dolor, sensibilidad, cambios dermatológicos, picazón, hematomas e infección, migraciones locales dentro del brazo y daño físico al implante (por ejemplo, implante fracturado o doblado).

En resumen, este estudio de vigilancia activa prospectivo mostró que la frecuencia de eventos relacionados a la inserción, localización y remoción es consistente con los resultados que se informaron antes de los estudios clínicos.

Reacciones adversas a partir de los reportes espontáneos posteriores a la comercialización.

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de IMPLANON y NEXPLANON. No es posible estimar su frecuencia en forma fiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento debido a que estas reacciones se comunican en forma voluntaria en una población de tamaño no determinado.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: edema, fatiga, reacción en el lugar del implante, pirexia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas.

Infecciones e infestaciones: rinitis, infección de las vías urinarias.

Investigaciones: elevación de importancia clínica en la presión arterial, reducción de peso.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: aumento de apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, migraña, somnolencia.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: embarazo ectópico.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, disminución de la libido.

Trastornos renales y urinarios: disuria.

Trastornos del sistema reproductor y trastornos de mamas: descarga de mamas, agrandamiento de mamas, quiste ovárico, prurito genital, malestar vulvovaginal.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: angioedema, empeoramiento de angioedema y/o empeoramiento de angioedema hereditario, alopecia, cloasma, hipertricosis, prurito, erupción cutánea, seborrea, urticaria.

Trastornos vasculares: sofocos.

Entre las complicaciones reportadas relacionadas con la inserción o el retiro de implantes de etonogestrel, se incluyen las siguientes: reacciones vasovagales (p. ej., hipotensión, mareos o síncope), moretones, irritación local leve, dolor, picazón, fibrosis en el lugar del implante, parestesia o eventos similares a parestesia, cicatrices y abscesos. También se ha informado acerca de las expulsiones y migraciones de implantes. En algunos casos, los implantes han migrado a la pared torácica o a la vasculatura, incluso en la arteria pulmonar. En algunos casos de implantes que migraron a la arteria pulmonar, presentaron síntomas de dolor de pecho y/o trastornos respiratorios (p. ej., disnea, tos o hemoptisis); otros casos se reportaron como asintomáticos. Es posible que sean necesarias intervenciones quirúrgicas hospitalarias al retirar implantes asociados con complicaciones [ver *Advertencias y Precauciones (3.4.1)*].

Recomendar a las pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

Puede producirse una sobredosis si se inserta más de un implante. En caso de sospecha de sobredosis, el implante debe retirarse.

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de NEXPLANON se logra a través de la supresión de la ovulación, incremento de la viscosidad del moco cervical y alteraciones en el endometrio.

Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones exposición-respuesta de NEXPLANON.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

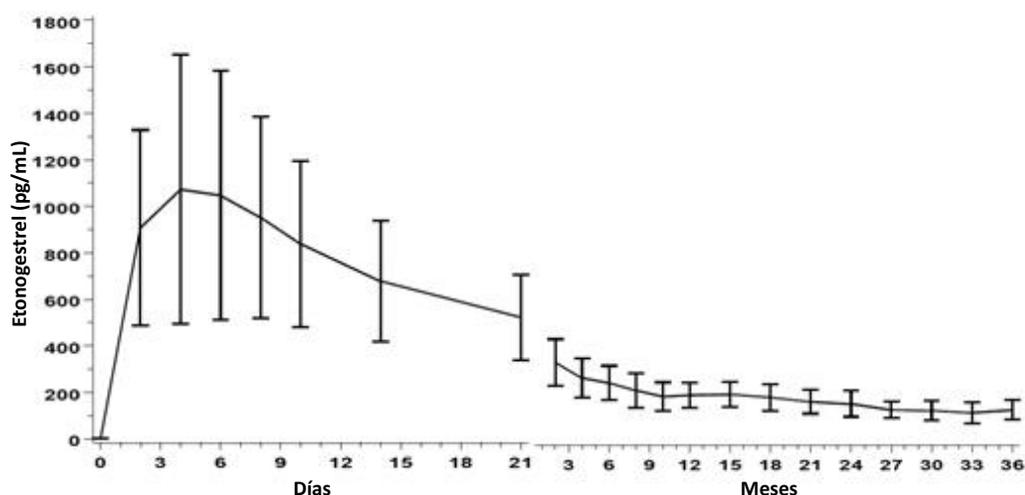
Absorción

Después de la inserción subdérmica del implante de etonogestrel, se libera etonogestrel al torrente sanguíneo, y es aproximadamente 100% biodisponible.

En un estudio clínico de 3 años, NEXPLANON y el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) produjo una exposición sistémica comparable a etonogestrel. Para NEXPLANON, las concentraciones medias (\pm SD) máximas en suero de etonogestrel fueron de 1200 (\pm 604) pg/mL y se alcanzaron dentro de las 2 primeras semanas después de la inserción (n=50). La concentración media (\pm SD) en suero de etonogestrel disminuyó en forma gradual con el tiempo, reduciéndose hasta 202 (\pm 55) pg/mL a los 12 meses (n=41), 164 (\pm 58) pg/mL a los 24 meses (n=37) y 138 (\pm 43) pg/mL a los 36 meses (n=32). Para el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), las concentraciones medias (\pm SD) máximas en suero de etonogestrel fueron de 1145 (\pm 577) pg/mL y se alcanzaron dentro de las 2 primeras semanas después de la inserción (n=53). La concentración media (\pm SD) de etonogestrel en suero disminuyó en forma gradual con el tiempo, reduciéndose hasta 223 (\pm 73) pg/mL a los 12 meses (n=40), 172 (\pm 77) pg/mL a los 24 meses (n=32) y 153 (\pm 52) pg/mL a los 36 meses (n=30).

El perfil farmacocinético de NEXPLANON se presenta en la Figura 19

Figura 19: Perfil de concentración media (\pm SD) en suero-Tiempo de Etonogestrel después de la inserción de NEXPLANON durante 3 años de uso



Distribución

El volumen aparente de distribución es, en promedio, aproximadamente 201 L. Etonogestrel se enlaza aproximadamente en un 32% a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y en un 66% a la albúmina en sangre.

Metabolismo

Los datos *in vitro* muestran que etonogestrel se metaboliza en los microsomas hepáticos a través de la isoenzima del citocromo P450 3A4. Se desconoce la actividad biológica de los metabolitos de etonogestrel.

Excreción

La vida media de eliminación de etonogestrel es aproximadamente 25 horas. La excreción de etonogestrel y sus metabolitos, ya sea como esteroides libres o como conjugados, se realiza principalmente en la orina y, en menor grado, en las heces. Después del retiro del implante, las concentraciones de etonogestrel disminuyeron hasta por debajo de la sensibilidad del ensayo, en una semana.

4.3 INFORMACIÓN CLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

4.3.1 Embarazo

En estudios clínicos hasta de 3 años de duración que involucraron a 923 participantes, de entre 18 y 40 años de edad al ingresar al estudio, y 1756 años-mujer de uso con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), las exposiciones totales se expresan como equivalentes a ciclos de 28 días por año de estudio, donde:

- Año 1: 10,866 ciclos
- Año 2: 8,581 ciclos
- Año 3: 3,442 ciclos

En los estudios clínicos se excluyó a mujeres que:

- Pesaban más del 130% de su peso corporal ideal
- Tomaban medicamentos crónicos para inducir las enzimas hepáticas

En el subgrupo de mujeres de entre 18 y 35 años de edad al ingresar al estudio, se informó acerca de 6 embarazos durante 20,648 ciclos de uso. Se produjeron 2 embarazos en cada uno de los Años 1, 2 y 3. Es probable que cada concepción se haya producido poco antes o dentro de 2 semanas después del retiro del implante de etonogestrel no radiopaco. Con estos 6 embarazos, el índice Pearl acumulativo fue de 0.38 embarazos por 100 mujeres-años de uso.

4.3.2 Retorno a la ovulación

En los estudios clínicos con el implante de etonogestrel radiopaco (IMPLANON), los niveles en sangre de etonogestrel disminuyeron por debajo de la sensibilidad del ensayo una semana después de retirar el implante. Además, se observó que los embarazos se produjeron tan pronto como 7 a 14 días después del retiro. En consecuencia, las pacientes deben reiniciar los anticonceptivos inmediatamente después del retiro del implante, si desean continuar con la protección anticonceptiva.

4.3.3 Características de la inserción y el retiro de implantes

De 301 inserciones del implante NEXPLANON en un estudio clínico, el tiempo medio de inserción (desde el retiro del tapón protector del aplicador hasta la retracción de la aguja del brazo) fue de 27.9 ± 29.3 segundos. Después de la inserción, 300 de 301 (99.7%) implantes de NEXPLANON fueron palpables. El único implante no palpable no se insertó de acuerdo con las instrucciones.

Para 112 de 114 (98.2%) participantes en 2 estudios clínicos para quienes se contaba con datos sobre la inserción y el retiro, los implantes de NEXPLANON fueron claramente visibles mediante el uso de rayos X bidimensionales después de la inserción. Los dos implantes que no eran claramente visibles después de la inserción fueron claramente visibles con el uso de rayos X bidimensionales antes del retiro.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Sulfato de bario
Copolímero de acetato de vinilo de etileno al 28% (EVA)
Estearato de magnesio
Copolímero de acetato de vinilo de etileno al 15% (EVA)

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30°C. No existe declaraciones preventivas.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón conteniendo 1 envase blister de politereftalato de etilenglicol con lámina de cubierta de polietileno de alta densidad recubierto con un copolímero de etileno-acetato de vinilo (PETG/PEAD/EVA), que contiene un aplicador con un implante.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Ninguno conocido.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA
ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.
Teléfono: 080053000

FECHA DE REVISIÓN: 09/2023

© 2024 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.