



## **INFORME TÉCNICO N° 14-2012**

### **Implante Etonogestrel 68mg**

#### **I. DATOS DE LA SOLICITUD**

**Medicamento solicitado : Implante Etonogestrel 68mg**

**Indicación/Condición Clínica: Implante radiopaco, no biodegradable,  
Flexible, que sólo contiene progestágeno.**

#### **II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**

La tasa de embarazos no deseados en todo el mundo es extremadamente alta, no sólo en los países en vías de desarrollo, sino también en los países desarrollados. Por ejemplo, en los Estados Unidos prácticamente la mitad del total de embarazos son embarazos no planificados o no intencionados, y más de un tercio terminan en un aborto. Cerca del 60% de los embarazos no planificados ocurren en mujeres que utilizan alguna forma de anticoncepción, incluso durante el mes en que conciben, y esto probablemente sucede debido a la dificultad que tienen algunas mujeres con respecto al uso continuo y correcto de algunos de estos métodos.<sup>1</sup>

Una de las ventajas que ofrecen los implantes y otros métodos como el dispositivo intrauterino es que no dependen de la persona que los utiliza, a diferencia de otros métodos anticonceptivos, como los condones, los anticonceptivos inyectables y los anticonceptivos orales combinados (AOC).<sup>1</sup>

Todos los métodos anticonceptivos implantables que están disponibles en la actualidad liberan progestágenos. Ofrecen una anticoncepción reversible de acción prolongada. Se han citado numerosas ventajas potenciales de los implantes anticonceptivos, entre ellas (International Planned Parenthood Federation-IPPF 2000, conferencia de la OMS):<sup>2</sup>

- Alta efectividad anticonceptiva;
- Ninguna necesidad de cumplimiento por parte de la usuaria, una vez que se implantan son métodos de anticoncepción que pueden "olvidarse";
- Vida útil prolongada;

<sup>1</sup> Bahamondes L. Intervenciones Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles u otros implantes como métodos efectivos de prevención del embarazo: Comentario de la BSR (última revisión: 1 de diciembre de 2008). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

<sup>2</sup> Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

- Mínimo requerimiento de seguimiento médico una vez insertado;
- Niveles bajos y estables de hormona sérica, lo cual minimiza los efectos metabólicos;
- Rápida reversibilidad con la interrupción.

Sin embargo, en algunos países el uso de anticonceptivos implantables ha sido bajo. Se han propuesto varias razones para explicar la escasa utilización de estos métodos anticonceptivos en el marco de los servicios de anticoncepción:<sup>2</sup>

- El coste inicial de estos métodos es elevado. Si las mujeres continúan utilizando los implantes como método de anticoncepción a largo plazo, éstos pueden resultar coste-efectivos, pero si las tasas de interrupción son altas poco tiempo después de comenzar a utilizar este método, los implantes pueden constituir una opción mucho más costosa;
- La inserción y extracción de los implantes requiere capacitación formal;

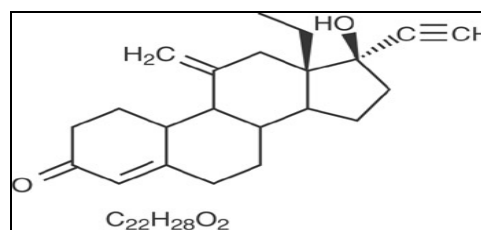
Todos los implantes se basan en el mismo principio: el progestágeno es liberado por uno o más tubos biológicamente inertes, que se colocan en la capa subdérmica de la cara interna superior del brazo no dominante de la mujer.

El primer implante anticonceptivo, Norplant, se registró para el uso en 1983 y desde entonces se han desarrollado varios implantes más. En la actualidad, se ha aprobado su uso en más de 60 países y los utilizan más de 11 millones de mujeres en todo el mundo (WHO 2003). Este número se halla en aumento, ya que la disponibilidad de dispositivos que son más fáciles de utilizar incrementa su popularidad.<sup>2</sup>

Los tipos más comunes incluyen Jadelle (dos varillas que contienen cada una 75 mg de levonorgestrel, efectivo para cinco años); Sino-Implant (II), que actualmente se comercializa bajo varios nombres comerciales incluyendo Zarin, Femplant and Trust (dos varillas que contienen cada una 75 mg de levonorgestrel, efectivo durante al menos cuatro años); Implanon y Nexplanon (ambos con una varilla que contiene 68 mg de etonogestrel, efectivo por tres años). Nexplanon es radio-opaco, lo que permite la detección de los rayos X si la varilla es difícil de localizar debido a la inserción profunda, además cuenta con un trocar mejorado. Norplant (seis varillas que contienen cada uno 36 mg de levonorgestrel, eficaz durante cinco a siete años, se interrumpió en 2008.<sup>3</sup>

## FARMACOLOGÍA

### ETONOGESTREL



<sup>3</sup> Contraceptive Commodities for Women's Health. Prepared for the United Nations Commission on Life-Saving Commodities for woman and Children. March 2012.



El implante de etonogestrel 68mg es un anticonceptivo femenino. Se presenta bajo la forma farmacéutica de una pequeña varilla que se inserta bajo la piel, en la cara interna del brazo, por un médico o un enfermero con ayuda de un aplicador específico.

El principio activo etonogestrel, es una hormona femenina sintética parecida a la progesterona. Una vez implantada, la varilla libera continuamente una pequeña cantidad de etonogestrel a la sangre, lo que modifica el equilibrio hormonal del organismo y contribuye a evitar la ovulación. El implante de etonogestrel 68mg confiere protección durante tres años; concluido dicho periodo, debe ser retirado.<sup>4</sup>

#### **Propiedades farmacodinámicas:** <sup>5,6</sup>

**Mecanismo de acción:** El efecto anticonceptivo del implante de etonogestrel 68mg se logra mediante la supresión de la ovulación, el aumento de la viscosidad del moco cervical y alteraciones del endometrio

#### **Propiedades farmacocinéticas:** <sup>5,6</sup>

**Absorción:** Tras la inserción del implante, 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 disminuyen rápidamente en los primeros meses. Al final del primer año su concentración media es 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 etonogestrel 68mg.

**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.

**Excreción:** 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 inserción en mujeres lactantes, el etonogestrel se excreta en la leche materna con una relación leche/suero de 0,44-0,50 durante los primeros cuatro meses.

<sup>4</sup> European Medicines Agency (EMA). IMPLANOM® (Etonogestrel) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2012]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>5</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. IMPLANOM® (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2012]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>6</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INPLANOM®. (Etonogestrel 68mg) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2012]. URL. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>



En mujeres que dan de lactar, la transferencia promedio de etonogestrel al niño es aproximadamente un 0,2% de la dosis diaria materna estimada absoluta de etonogestrel (2,2% cuando los valores están normalizados por kg de peso corporal). Las concentraciones muestran una disminución con el tiempo de forma gradual y estadísticamente significativa.

## AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA

El implante de etonogestrel 68mg se encuentra autorizado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>5</sup>, por la European Medicines Agency (EMA)<sup>4</sup> y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>6</sup> para la prevención del embarazo en mujeres durante 3 años.

## OMS y PNUME

El implante de etonogestrel 68mg no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS,<sup>7</sup> ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.<sup>8</sup> Sin embargo, la OMS incluye en el listado de Medicamentos Esenciales el implante de Levonorgestrel 150mg (2 varillas, cada una contiene 75 mg de Levonorgestrel)

## 2.1 EFICACIA

- UpToDate.<sup>9</sup> **Etonogestrel contraceptive implant. 2012.** Mencionan que el implante de etonogestrel es uno de los anticonceptivos más eficaces disponibles, superando a las operaciones de esterilización en eficacia. Darney y colaboradores (2009) analizaron 11 ensayos clínicos en las que participaron 942 mujeres por 2 a 4 años (estudios realizados por el fabricante y presentados a la FDA para su autorización), mostraron que el implante de etonogestrel fue bien tolerado y efectivo: no se produjeron embarazos mientras las mujeres estaban utilizando este método de anticoncepción. Seis embarazos se reportaron durante los primeros 14 días después de la extracción del implante. El fabricante cita un índice de Pearl de 0.38 embarazos por cada 100 mujeres/año de uso, que es similar a la de los otros métodos anticonceptivos de acción prolongada.

La efectividad del implante de etonogestrel no se ha estudiado adecuadamente en mujeres con más de 130 por ciento de su peso corporal ideal (índice de masa corporal mayor que 30kg/m<sup>2</sup>) y puede ser disminuido en aquellos que toman medicamentos que afecta el metabolismo de etonogestrel (ejemplo, los inductores de las enzimas hepáticas).

- **Cochrane (2007)**<sup>10</sup> El objetivo de esta revisión fue evaluar la efectividad, la tolerancia y la aceptabilidad de los implantes subdérmicos en comparación con

<sup>7</sup> World health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

<sup>8</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME). RM N° 599-2012/MINSA. Agosto 2012

<sup>9</sup> Darney PD, Mimi Z, Vanessa AB. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>10</sup> Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)



otros métodos reversibles de anticoncepción. Como los autores no pudieron identificar ningún estudio clínico controlado aleatorizado que comparara los implantes anticonceptivos con otras formas de anticoncepción, la revisión se centró en la comparación de diferentes tipos de implantes. Los autores identificaron nueve estudios clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión de la revisión. Ocho estudios clínicos compararon Implanon (un implante de liberación de etonogestrel de una sola varilla) con Norplant (un implante de liberación de levonorgestrel de 6 varillas), y uno comparó Norplant con Jadelle (el implante de liberación de levonorgestrel de 2 varillas).

El principal hallazgo de la revisión fue que Norplant, Jadelle e Implanon son métodos de anticoncepción altamente efectivos: sólo se registraron dos, tres y cero embarazos en 4377, 2307 y 2068 mujeres-años de seguimiento, respectivamente. Estas cifras representaron tasas de embarazo de 0.05, 0.13 y 0 por 100 mujeres/año para el uso de Norplant, Jadelle e Implanon, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres implantes con respecto a la efectividad anticonceptiva. El rango de edad de las mujeres que participaron en los estudios clínicos fue de 18 a 40 años.

- Si bien no se dispuso de estudios clínicos para responder a la pregunta original de los autores, la calidad de los estudios incluidos y los métodos empleados por los autores de la revisión son confiables. Los tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente la selección de estudios, y dos de ellos evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios clínicos. En general, los autores siguieron las pautas metodológicas recomendadas por Trussell para calcular las tasas de fracasos del método. También establecieron contacto con los autores de algunos de los estudios, así como con las compañías farmacéuticas que elaboraban los dos modelos de implantes, para obtener datos adicionales.

- ***La Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2005.***<sup>11</sup> incluye la siguiente información sobre la efectividad del implante etonogestrel 68mg (Implanon) para la toma de decisiones.

Implanon versus Norplant

- Dos metaanálisis de ensayos clínicos no reportaron embarazos o embarazos ectópicos en mujeres usando Implanon y Norplant en 3 años.(Newton,2003; Edward,1999)
- Una evaluación de la tecnología-NICE informó que no hubo embarazos en 4 años entre las mujeres que usaban Implanon o Norplant. Los Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) revisados fueron parte del ensayo clínico multinacional conducido por una compañía farmacéutica (Newton, 2003).
- Un estudio cohorte en China que comparó el uso de Implanon (n=75) y el Norplant (n=25) informó que no hubo embarazos en ninguno de los grupos a los 4 años (Yao, 2003).

Implanon

- Un estudio no comparativo en España no reportó embarazos entre las usuarias de Implanon en el año. (Mattos, 2004)
- Un revisión retrospectiva de casos de usuarias de implanon en el Reino Unido informó de que no se tuvo conocimiento de embarazos a los 3 años (15% de mujeres se perdieron durante el seguimiento). (Ray, 2004).

<sup>11</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. (NICE) Clinical guideline 30. Long-acting reversible contraception. October 2005. URL disponible en: [www.nice.org.uk/CG030](http://www.nice.org.uk/CG030)



- Reportes espontáneos a la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (a través de las hojas amarillas) de sospecha de reacciones adversas al medicamento relacionado a Implanon incluyeron 115 embarazos no deseados desde 1999 hasta 2005 (Esto no significa necesariamente que el uso de Implanon causó la reacción). El Grupo de Desarrollo de la Guía (GDG) era consciente de que los embarazos fueron reportados durante el uso de Implanon.
- La MDA Nacional, una aseguradora de indemnización médica de Australia, citó que alrededor de 100 embarazos se reportaron en Australia en los primeros 18 meses de uso de Implanon (datos no publicados de Organon de Australia presentado por MDA nacional).
- Durante los tres primeros años de comercialización en Australia, 218 embarazos no deseados asociados con el uso de Implanon fueron reportados al Comité Asesor de Reacciones Adversas de Medicamentos de Australia. Las razones para un embarazo no deseado fueron no inserción (84), incorrecta medida del tiempo (19), interacción con otros medicamentos (8), Implanon expulsado (3), falla del método/producto (13), concepción previa (46) e insuficiente información (45).

En base a la evidencia, no se reportaron embarazos en los estudios clínicos en mujeres que usaron Implanon. Sin embargo, la experiencia clínica del GDG y de la vigilancia post-marketing, hubo reportes de embarazos en mujeres que usaron Implanon.

La guía recomienda que las mujeres deberían estar informadas de que la tasa de embarazos asociados con el uso de Implanon es muy baja (menos de 1 de cada 1000 durante 3 años). No hay evidencia de un retraso en el retorno de la fertilidad después de retirar el implante.

## 2.2 SEGURIDAD

- **UpToDate.**<sup>12</sup> ***Etonogestrel contraceptive implant. 2012.*** En el análisis de los 11 estudios por Darney y col. (2009) el sangrado no programado fue la principal razón para la suspensión, con una tasa de 14,8% en los EE.UU. y Europa, pero sólo un 3.7% en el sudeste asiático, Chile y Rusia.  
Los eventos adversos más comunes, además de sangrado no programado que se consideraron posible, probable o definitivamente relacionadas con el implante de etonogestrel incluyeron dolor de cabeza 16%, aumento de peso 12%, acné 12%, sensibilidad de los senos 10%, labilidad emocional 6% y dolor abdominal 5%.  
Los implantes de anticonceptivos de liberación prolongada no inducen la pérdida ósea significativa, a pesar de la creación de un estado relativamente hipoestrogénico y en contraste con otros métodos anticonceptivos de progestina, medroxiprogesterona acetato depot. Una revisión de la literatura llegó a la conclusión de que el implante de etonogestrel no parecen tener efectos clínicamente significativos sobre el metabolismo lipídico y la función del hígado, aunque puede haber pequeños cambios en los valores de laboratorio.
- **Lidegaard, et al. 2012.**<sup>13</sup> Un estudio epidemiológico a partir de datos obtenidos del registro de Dinamarca (2001 al 2010) no halló un mayor riesgo de eventos

<sup>12</sup> Darney PD, Mimi Z, Vanessa AB. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>13</sup> Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257.



arteriales entre 24.954 usuarios de implantes en comparación con más de 9 millones de no usuarias de anticonceptivos hormonales. Hubo tres eventos de accidente cerebrovascular trombótico entre los usuarios, la incidencia de 12/100,000 personas al año (RR 0,88, IC del 95% 0.28-2.72) y tres eventos de infarto de miocardio entre los usuarios, la incidencia de 12/100, 000 personas al año (RR 2,14, IC del 95% 0,69 a 6,65%).

- Estudios epidemiológicos de gran tamaño no han identificado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o enfermedad tromboembólica venosa en usuarias de anticonceptivos con solo progestina oral, y ninguno de estos casos ocurrieron en los ensayos en los que se basó la aprobación del producto. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) creen que los anticonceptivos con solo progestina representan una opción razonable de anticonceptivos para las mujeres con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. Posteriormente los datos publicados en el estudio de Lidegaard, 2012 apoyan esta conclusión. Esta recomendación difiere del inserto del implante de etonogestrel que muestra como una contraindicación para su uso los casos de trombosis actual o pasada. El etonogestrel es el metabolito biológicamente activo de la progestina sintética desogestrel. La controversia sigue siendo si desogestrel o sus derivados pueden estar asociados con un mayor riesgo de tromboembolia venosa en comparación con otras progestinas. La evidencia de este aumento del riesgo proviene de estudios de los anticonceptivos orales donde desogestrel se administra en combinación con etinilestradiol, en lugar de solo desogestrel como en el implante.<sup>1</sup>
- **Cochrane (2007).**<sup>14</sup> La revisión también evaluó los trastornos de sangrado y la amenorrea asociados con los anticonceptivos subdérmicos implantables. Los trastornos de sangrado y la amenorrea constituyen uno de los efectos secundarios más importantes, que podrían llevar a una interrupción temprana del método y probablemente resultar en un embarazo no deseado si la mujer no utiliza otro método anticonceptivo. Con respecto a los trastornos de sangrado, hubo mayor probabilidad de sangrado poco frecuente [odds ratio (OR): 1.30; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.04 a 1.63] y sangrado prolongado (OR: 1.49; IC del 95%: 1.09 a 2.03), durante un período de referencia de 90 días, en las participantes que utilizaban Implanon en comparación con las que utilizaban Norplant. Además, se observó que la amenorrea era estadística y significativamente más elevada en las participantes que utilizaron Implanon comparadas con aquellas que utilizaron Norplant (OR: 1.87 e IC del 95%: 1.45 a 2.42 durante 1 año de uso; y OR: 2.14 e IC del 95%: 1.63 a 2.81 durante 2 años de uso), y que aumentaba con la cantidad de años de uso. No obstante, es posible que la tasa de amenorrea se vea afectada por el número de interrupciones. Por esta razón, estos datos deben interpretarse con cautela, y debe informarse a las mujeres con respecto a las diferencias entre los diversos tipos de implantes.

<sup>14</sup> Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)



Las tasas de continuidad del método para los tres implantes fueron similares a los 1, 2, 3 o 4 años. No obstante, las tasas de continuidad variaron según el tipo de lugar: en general, a los dos años, el 90.6% de las pacientes que utilizaron Implanon y el 91.4% de las que utilizaron Norplant continuaban con el método en los países en vías de desarrollo, en comparación con el 55.4% de las pacientes que utilizaron Implanon y el 47.5% de aquellas que utilizaron Norplant en países desarrollados. No se encontraron diferencias significativas entre los tres tipos de implantes evaluados con respecto a efectos secundarios hormonales o eventos adversos. En la revisión, también se evaluó el tiempo requerido para insertar y quitar los diferentes tipos de implantes, si bien se dispuso sólo de datos limitados. El anticonceptivo Implanon fue significativamente más rápido de insertar y quitar comparado con Norplant, probablemente debido a que Implanon es un implante de una sola varilla, mientras que Norplant presenta seis varillas. Del mismo modo, Jadelle fue significativamente más rápido de quitar comparado con Norplant, probablemente también porque Jadelle sólo presenta dos varillas.

- **Boletín de Reacciones adversas al medicamento de Australia (2007)<sup>15</sup>.** Los datos del Medicare de Australia indican que desde el 2001 se han dispensado 370,173 implantes anticonceptivos conteniendo etonogestrel. La base de datos del ADRAC contiene 594 reportes relacionados a implanon, 32 de los cuales describen una sospecha de interacción entre implanon y otro medicamento, que resultaron en embarazos no deseados. Los medicamentos implicados en una posible interacción con implanon que lleva a falla anticonceptiva incluyen carbamazepina, fenitoína, metilfenobarbital y rifampicina, que son potentes inductores de CYP3A4 y otros sistemas enzimáticos de fase I y II en el hígado. Esta inducción de la enzima es probable que reduzca las concentraciones plasmáticas de etonogestrel que es catalizada por CYP3A4. Otros medicamentos que probablemente interactúen con etonogestrel y pueden reducir su efecto anticonceptivo son primidone, oxcabamazepina, rifabutina, griseofulvina y productos que contengan la hierba de san Juan.
- **La Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2005.<sup>16</sup>** incluye la siguiente información sobre seguridad del implante etonogestrel 68mg (Implanon) para la toma de decisiones.

#### Problemas de sangrado

- Un metaanálisis de ensayos clínicos reportó diferencias significativas en la ocurrencia de amenorrea (21.1% en usuarias de Implanon versus 4.7% en usuarias de Norplant) e infrecuente sangrado (27.3% versus 21.1%), pero no diferencias en sangrado frecuente (6.1% vs 3.4%) o en sangrado prolongado (12.1% vs 9%) a los 2 años. Alrededor del 40% de las mujeres experimentaron moderada a severa dismenorrea al ingreso del estudio. La incidencia de dismenorrea cambió de 59% y 51% basal a 9% y 21% con el retiro de Implanon y Norplant respectivamente.

<sup>15</sup> Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 26, number 4, August 2007

<sup>16</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. (NICE) Clinical guideline 30. Long-acting reversible contraception. October 2005. URL disponible en: [www.nice.org.uk/CG030](http://www.nice.org.uk/CG030)





### Riesgos

- Un Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) (n=86) informó de pequeños efectos similares en el sistema hemostático entre las usuarias de Implanon y Norplant. Estos efectos no son indicativos de una mayor tendencia a la trombosis.
- Un metaanálisis de ensayos clínicos reportó una baja incidencia de presión arterial elevada, tanto en Implanon y Norplant. Hubo un aumento de 0,1% versus 0,9% en la presión sistólica y 0,4% versus 0.7% en la presión diastólica en usuarias de Implanon y Norplant, respectivamente.
- El riesgo de enfermedad cardiovascular y el perfil de lípidos en suero puede estar relacionado. Un ECA (n = 60) informó de que todos los cambios en las concentraciones séricas de apolipoproteína, independientemente del aumento o disminución, no fueron significativamente diferentes en el basal entre los usuarios de Implanon y Norplant a los 2 años. No hubo diferencia significativa en las concentraciones séricas de apolipoproteína entre los dos grupos.
- Otro ECA (n = 90) informó pequeños cambios respecto al valor basal en las concentraciones de circulación de lípidos y apolipoproteínas. No hubo ningún cambio significativo en estos parámetros entre las usuarias de Implanon y Norplant a los 3 años.
- Un ECA (n = 80) informó que no hubo cambios significativos en las proporciones de lípidos en suero entre usuarias de Implanon y Norplant a los 2 años.
- Las alteraciones en los niveles de glucosa y de insulina pueden estar relacionados con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Un ECA (n = 80) informó que tanto Implanon y Norplant indujeron una resistencia leve a la insulina. Aunque hubo un aumento significativo en los niveles de glucosa en suero desde el valor basal en los dos grupos (valores dentro de los criterios de la OMS para la tolerancia alterada a la glucosa), no hubo diferencias significativas en los cambios en los niveles de glucosa en suero entre los dos grupos a los 6, 12 y 24 meses.
- No hay evidencia de un efecto clínicamente significativo de Implanon en la Densidad Mineral Ósea.

### Efectos adversos

- Un metaanálisis reportó incremento del peso en el 8.7% de las usuarias de Implanon y Norplant a los 4 años.
  - Estudios no comparativos reportaron que menos del 10% de mujeres que tuvieron cambios en el estado de ánimo dieron una razón para la interrupción del Implanon.
  - Estudios no comparativos reportaron que menos del 2% de mujeres se quejaron de la pérdida de la libido con el uso de Implanon.
  - Un metaanálisis de ensayos clínicos reportó una incidencia de acné de 18.5% y 21.2% en usuarias de Implanon y Norplant respectivamente.
  - Un metaanálisis de ensayos clínicos reportó incidencias de dolor de cabeza en 16.8% y 20.1% de usuarias de Implanon y Norplant respectivamente.
- **Boletín de Reacciones adversas al medicamento de Australia (2003)<sup>17</sup>**. Desde agosto del 2001, el comité revisor de reacciones adversas de Australia (ADRAC) recibió 130 reportes de reacciones adversas por etonogestrel incluyendo 37 reportes de sangrado vaginal, la mayoría de las cuales describieron un sangrado

<sup>17</sup> Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 22, number 3, June 2003

prolongado (duración 2-26 semanas, mediana 8 semanas). El sangrado generalmente se inició poco después de la inserción, pero el tiempo de inicio fue a las 16 semanas. Treinta y tres de los 37 pacientes requirieron la extracción del implante. Una paciente fue hospitalizada y transfundida con 4 unidades de glóbulos rojos concentrados. En una publicación de 3 años de estudio, el 2.8% de los pacientes experimentaron sangrado profuso o prolongado con etonogestrel. El sangrado vaginal inaceptable puede ocurrir en ocasiones con el implante de etonogestrel y con frecuencia requiere retiro del implante.

– **Reacciones adversas:** <sup>5,6</sup>

- Las Reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el 1% o más de mujeres en los ensayos clínicos con el implante etonogestrel 68mg.

Reacciones adversas	Todos estudios N= 942
Irregularidades del sangrado	11.1%
Labilidad emocional	2.3%
Incremento del peso	2.3%
Dolor de cabeza	1.6%
Acné	1.3%
Depresión	1.0%

– **Precauciones:** <sup>5,6</sup>

- Inserción y eliminación de complicaciones: Puede ocurrir dolor, parestesias, sangrado, hematoma, cicatrices o infección.
- Patrón de sangrado menstrual: Aconsejar a las mujeres respecto a los cambios en la frecuencia de sangrado, intensidad o duración.
- Embarazos ectópicos: Estar alerta a la posibilidad de un embarazo ectópico en mujeres que usan el implante de etonogestrel quienes llegan hacer embarazos o se quejan de dolor abdominal bajo.
- Eventos vasculares trombóticos y otros: El implante debe ser retirado en el caso de una trombosis.
- Enfermedad hepática: Retirar el implante en el caso de ictericia.
- Elevada presión arterial: El implante debe ser retirado si la presión sanguínea se eleva significativamente y no puede ser controlado.
- Efectos metabólicos de lípidos y carbohidratos: Monitorear a las mujeres prediabéticas y diabéticas que usan el implante de etonogestrel.

– **Contraindicaciones:** <sup>5,6</sup>

- Embarazo conocido o sospechado.
- Antecedentes o historia actual de trombosis o desordenes tromboembolicos



- Tumores hepáticos, benignos o malignos o enfermedad hepática activa.
  - Sangrado genital anormal no diagnosticado.
  - Cáncer de mama conocido o sospechoso, antecedentes personales de cáncer de mama u otro cáncer sensible a progestina ahora o en el pasado.
  - Reacción alérgica a algunos de los componentes.
- **Uso en poblaciones específicas:**<sup>5,6</sup>
- Mujeres con sobrepeso: el implante de etonogestrel puede llegar a ser menos efectivo en mujeres con sobrepeso, especialmente en presencia de otros factores que disminuyan las concentraciones de etonogestrel, tales como el uso concomitante de inductores de la enzima hepática.
- **Interacciones:**<sup>5,6</sup> Los medicamentos o productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de progestina o aumentar el sangrado.

## 2.3 REGISTROS

En el Perú, el principio activo etonogestrel 68mg para administración subcutánea, se comercializa bajo la forma farmacéutica de implantes y cuenta con 01 registro sanitario vigente,<sup>18</sup> lo que representa una situación de monopolio.

## 2.4 COSTO /DISPONIBILIDAD

Medicamento	Dosis (mg)	Costo x unidad S/	Duración de uso	Costo por 3 años S/	Δ de Costos
Etonogestrel 68mg implante (Implanon)	68mg	\$18.00 <sup>19</sup> x 2.65= 47.70	3 años	47.70	
Levonorgestrel 75mg implante (Jadelle)	75mg	\$18.00 <sup>19</sup> x 2.65= 47.70	5 años	28.62	+19.08
Dispositivo intrauterino	----	10.70 <sup>20</sup>	10 años <sup>21</sup>	3.21	+44.49
Medroxiprogesterona acetato 150mg inyectable	150mg	2.04 <sup>22</sup>	3 meses <sup>21</sup>	24.48	+23.22

<sup>18</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. Sistema Integrado de Información- SI DIGEMID. Por <http://digemid.minsa.gob.pe>. Accedido en Agosto 2012

<sup>19</sup> Contraceptive Commodities for Women's Health. Prepared for the United Nations Commission on Life-Saving Commodities for woman and Children. March 2012.

<sup>20</sup> Base de datos del ICI-SISMED. Consultado el 06/08/2012

<sup>21</sup> Norma Técnica de Planificación Familiar. RM 536-2005/MINSA

<sup>22</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado- SEACE. Accedido por: [http://www2.seace.gob.pe/?\\_pageid\\_ =21&\\_contentid\\_ =81](http://www2.seace.gob.pe/?_pageid_ =21&_contentid_ =81) Consultado el 06/08/2012



- Sin considerar los costos adicionales de asesoramiento, atención médica, capacitación a los profesionales, inserción y eliminación de dispositivos y métodos anticonceptivos de barrera temporal, el costo del implante de etonogestrel y de levonorgestrel sería S/47.70, la diferencia entre estos dos implantes radica en el tiempo de la anticoncepción: Etonogestrel es efectivo durante tres años mientras que Levonorgestrel es efectivo durante 5 años. Por lo tanto etonogestrel no ofrece una ventaja en cuanto a costos frente a otros implantes. Al comparar etonogestrel implante con el dispositivo intrauterino este sería 15 veces más costoso y con medroxiprogesterona en inyectable sería 2 veces más costoso.
- Los implantes anticonceptivos podrían considerarse económicos y efectivos desde el punto de vista del costo si se tiene en cuenta el número de años de uso. No obstante, si el número de mujeres que interrumpen el método prematuramente es alto, entonces el costo puede ser comparativamente alto.

### III. CONCLUSIÓN

1. La tasa de embarazos no deseados en todo el mundo es extremadamente alta, no sólo en los países en vías de desarrollo, sino también en los países desarrollados. Una de las ventajas que ofrecen los implantes y otros métodos como el dispositivo intrauterino es que no dependen de la persona que los utiliza, a diferencia de otros métodos anticonceptivos, como los condones, los anticonceptivos inyectables y los anticonceptivos orales combinados (AOC).
2. El implante de etonogestrel 68mg es un anticonceptivo femenino. Se presenta bajo la forma farmacéutica de una pequeña varilla que se inserta bajo la piel, en la cara interna del brazo. El principio activo etonogestrel, es una hormona femenina sintética parecida a la progesterona. Una vez implantada, la varilla libera continuamente una pequeña cantidad de etonogestrel a la sangre, lo que modifica el equilibrio hormonal del organismo y contribuye a evitar la ovulación. El implante de etonogestrel 68mg confiere protección durante tres años; concluido dicho periodo, debe ser retirado.
3. Las agencias reguladoras de alta vigilancia como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) autorizan su uso en mujeres para la prevención del embarazo durante tres años.
4. El implante de etonogestrel 68mg no se encuentra considerado en el PNUME, ni en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. Sin embargo la OMS considera en su listado el implante de levonorgestrel 150 mg (contiene 2 varillas con 75mg de Levonorgestrel cada una).
5. Al realizar la búsqueda no se encontraron estudios clínicos controlados y aleatorizados que comparen la efectividad y los efectos secundarios de los implantes anticonceptivos con otras formas de anticoncepción (anticonceptivos orales, inyectables y dispositivos intrauterinos). El UpToDate, la guía del NICE y la



- revisión Cochrane solo hacen referencia a estudios que comparan el implante de Etonogestrel con los implantes de Levonogestrel en su mayoría la comparación es con Norplant (levonogestrel de 6 varillas).
6. En cuanto a eficacia el UpToDate hace referencia al análisis de 11 ensayos clínicos los cuales no reportaron embarazos en mujeres que utilizaron etonogestrel, además de mencionar que el índice de Pearl informado por el fabricante es de 0.38 embarazos por cada 100 mujeres/año. Cabe mencionar que la efectividad de etonogestrel no se ha estudiado adecuadamente en mujeres con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y puede disminuir en aquellas mujeres que toman medicamentos que afectan el metabolismo de etonogestrel como los inductores de las enzimas hepáticas. La revisión Cochrane con respecto a la efectividad anticonceptiva concluyó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres implantes (Implanon, Norplant y Jadelle), el rango de edad de las mujeres que participaron de los estudios clínicos fue de 18 a 40 años. Los ensayos revisados por la guía NICE tampoco reportaron embarazos con el uso de etonogestrel y levonogestrel 6 varillas (Norplant). La experiencia clínica del GDG y de la vigilancia post-comercialización reportaron embarazos entre las usuarias de etonogestrel por diferentes causas, entre ellas no inserción, incorrecta medida del tiempo, interacción con otros medicamentos, concepción previa, falla del método/producto, expulsión del implante e insuficiente información. Podemos concluir que el implante de Etonogestrel con respecto a su eficacia no ofrece ventajas significativas frente a otros implantes anticonceptivos (Levonogestrel 6 varillas y 2 varillas).
  7. En cuanto a seguridad los trastornos de sangrado y la amenorrea constituyen uno de los efectos secundarios más importantes, que podrían llevar a una interrupción temprana del método y probablemente resultar en un embarazo no deseado si la mujer no utiliza otro método anticonceptivo. En el UpToDate el reporte de sangrado no programado fue la principal razón para la suspensión del método con una tasa de 14.8% en los EEUU y Europa, pero solo un 3.7% en el sudoeste asiático, Chile y Rusia. En la revisión Cochrane hubo mayor probabilidad de sangrado poco frecuente y sangrado prolongado en los participantes que usaron implanon en comparación con los que usaron Norplant. Además se observó que la amenorrea era estadística y significativamente más elevada en las participantes que utilizaron Implanon comparadas con aquellas que utilizaron Norplant. La guía NICE incluyó un metaanálisis de ensayos clínicos que reportó diferencias significativas en la ocurrencia de amenorrea (21.1% en usuarias de Implanon versus 4.7% en usuarias de Norplant) e infrecuente sangrado (27.3% versus 21.1%), pero no diferencias en sangrado frecuente o en sangrado prolongado a los 2 años. En cuanto a los riesgos asociados con el uso de los implantes, los estudios mostraron resultados similares entre las usuarias de Etonogestrel y Levonogestrel. Otros efectos adversos menos comunes y similares a los experimentados con otros métodos hormonales de anticoncepción son: acné, dolor en los senos, dolor de cabeza, dolor abdominal, mareos y cambios de humor.
  8. Sin considerar los costos adicionales de asesoramiento, atención médica, capacitación a los profesionales, inserción y eliminación de dispositivos y métodos anticonceptivos de barrera temporal, el costo del implante de etonogestrel y de levonogestrel sería S/47.70, la diferencia entre estos dos implantes radica en el



tiempo de la anticoncepción: Etonogestrel es efectivo durante tres años mientras que Levonorgestrel es efectivo durante 5 años. Por lo tanto etonogestrel no ofrece una ventaja en cuanto a costos frente a otros implantes. Al comparar etonogestrel implante con el dispositivo intrauterino este sería 15 veces más costoso y con medroxiprogesterona en inyectable sería 2 veces más costoso.

9. Los implantes anticonceptivos podrían considerarse económicos y efectivos desde el punto de vista del costo si se tiene en cuenta el número de años de uso. No obstante, si el número de mujeres que interrumpen el método prematuramente es alto, entonces el costo puede ser comparativamente alto.
10. El principio activo etonogestrel 68mg para administración subcutánea, se comercializa bajo la forma farmacéutica de implantes y cuenta con 01 registro sanitario vigente, lo que representa una situación de monopolio.
11. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición del Implante de Etonogestrel 68mg no se encuentra justificada por las razones antes mencionadas.

Lima 14 de Setiembre del 2012

MCN/SVL/JGM/jgm