

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NEXPLANON de forma segura y eficaz. Consulte toda la información de prescripción de NEXPLANON.

NEXPLANON® (etonogestrel implant)

Radiopaque

Subdermal Use Only

Aprobación Inicial en Estados Unidos: 2001

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Dosis y Administración, Inserción de Nexplanon (2.2)----- 09/2023
Advertencias y Precauciones, Complicaciones de la Inserción/Extracción y los Implantes Rotos/Doblados (5.1)----- 09/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

NEXPLANON es una progestina indicada para su uso en mujeres a fin de prevenir el embarazo. (1)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

Insere un implante NEXPLANON de manera subdérmica (debajo de la piel) en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante. El implante NEXPLANON se debe extraer antes del final del tercer año. (2)

-----FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES-----

NEXPLANON consiste en un solo implante radiopaco con forma de varilla que contiene 68 mg de etonogestrel, cargado previamente en la aguja de un aplicador desechable. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Embarazo conocido o presunto. (4)
- Trombosis o trastornos tromboembólicos actuales o pasados. (4, 5.4)
- Tumores hepáticos, benignos o malignos, o enfermedad hepática activa. (4, 5.7)
- Sangrado genital anormal no diagnosticado. (4, 5.2)
- Cáncer de seno conocido o presunto, antecedentes personales de cáncer de seno u otro tipo de cáncer sensible a la progestina, actuales o pasados. (4, 5.6)
- Reacción alérgica a cualquiera de los componentes de NEXPLANON. (4, 6)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Complicaciones en la inserción y la extracción: Pueden presentarse dolor, parestesias, sangrado, aparición de hematomas, formación de cicatrices, infección o desplazamiento a la vasculatura, incluidos los vasos pulmonares. Los síntomas asociados con implantes en los vasos pulmonares incluyen

dolor de pecho, disnea, tos o hemoptisis. Intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias para extraer los implantes. (5.1)

- Patrón de sangrado menstrual: Se debe asesorar a las mujeres sobre los cambios en la frecuencia, intensidad o duración del sangrado. (5.2)
- Embarazos ectópicos: Es necesario mantenerse alerta ante la posibilidad de un embarazo ectópico en las mujeres que utilizan NEXPLANON y quedan embarazadas o se quejan de dolor abdominal inferior. (5.3)
- Eventos tromboticos y otros eventos vasculares: Se debe extraer el implante NEXPLANON ante la aparición de una trombosis. (5.4)
- Enfermedad hepática: Se debe extraer el implante NEXPLANON ante la aparición de ictericia. (5.7)
- Presión arterial elevada: Se debe extraer el implante NEXPLANON si la presión arterial sube considerablemente y no puede controlarse. (5.9)
- Efectos metabólicos de carbohidratos y lípidos: Se debe monitorear a las mujeres con prediabetes o diabetes que utilizan NEXPLANON. (5.11)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) informadas en ensayos clínicos fueron cambios en el patrón de sangrado menstrual, dolor de cabeza, vaginitis, aumento de peso, acné, dolor en las mamas, dolor abdominal y faringitis. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Organon USA LLC, una subsidiaria de Organon & Co.Inc., al 1-844-674-3200 o con la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

Los fármacos o productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas, como la CYP3A4, pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de progestina o aumentar el sangrado intermenstrual. (7.1)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: Suspender el uso si se decide llevar a término un embarazo. (8.1)
- Mujeres con sobrepeso: Con el tiempo, NEXPLANON puede volverse menos eficaz en mujeres con sobrepeso, especialmente si hay otros factores que reducen las concentraciones de etonogestrel, como el uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas. (8.7)

Consulte en la Sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos).

Revisado: 09/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Inicio de la Anticoncepción con NEXPLANON
- 2.2 Inserción de NEXPLANON
- 2.3 Extracción de implantes NEXPLANON
- 2.4 Reemplazo de implantes NEXPLANON

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Complicaciones de la Inserción/Extracción y los Implantes Rotos/Doblados
- 5.2 Cambios en los Patrones de Sangrado Menstrual
- 5.3 Embarazos Ectópicos
- 5.4 Eventos Trombóticos y Otros Eventos Vasculares
- 5.5 Quistes de Ovario
- 5.6 Carcinoma de Mama y Órganos Reproductores
- 5.7 Enfermedad Hepática
- 5.8 Aumento de Peso
- 5.9 Presión Arterial Elevada
- 5.10 Enfermedad de la Vesícula Biliar
- 5.11 Efectos Metabólicos de Carbohidratos y Lípidos
- 5.12 Estado Depresivo
- 5.13 Regreso a la Ovulación
- 5.14 Retención de Líquidos
- 5.15 Lentes de Contacto
- 5.16 Control
- 5.17 Interacciones de las Pruebas de Laboratorio/Farmacológicas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de Otros Fármacos en los Anticonceptivos Hormonales
- 7.2 Efectos de los Anticonceptivos Hormonales en Otros Fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Hepática
- 8.7 Mujeres con Sobrepeso

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Embarazo
- 14.2 Regreso a la Ovulación
- 14.3 Características de la Inserción y Extracción del Implante

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LA PACIENTE

*No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

NEXPLANON® está indicado para su uso en mujeres a fin de prevenir el embarazo.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

Todos los profesionales de atención médica deben recibir instrucciones y capacitación antes de insertar o extraer un implante NEXPLANON.

Se inserta un implante NEXPLANON de manera subdérmica (debajo de la piel) en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción se encuentra por encima del músculo tríceps, a unos 8 a 10 cm (3 a 4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero, y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) detrás (por debajo) del surco entre los músculos bíceps y tríceps. Esta ubicación tiene como propósito evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios que se encuentran dentro y alrededor del surco (consulte las Figuras 2a, 2b y 2c). Insertar un implante a un nivel más profundo que de manera subdérmica (una inserción profunda) puede impedir la palpación y la ubicación, lo que hace que la extracción resulte difícil o imposible [*consulte Dosificación y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

El implante NEXPLANON debe insertarse antes de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. NEXPLANON es un método anticonceptivo hormonal de acción prolongada (hasta 3 años) y reversible. El implante debe extraerse al final del tercer año y puede reemplazarse por un implante nuevo en el momento de la extracción si se desea continuar usando el método anticonceptivo.

2.1 Inicio de la Anticoncepción con NEXPLANON

IMPORTANTE: Descarte un posible embarazo antes de insertar el implante.

El momento de la inserción depende de los antecedentes de la mujer en cuanto al uso de métodos anticonceptivos, como se indica a continuación:

- No debe haberse usado ningún anticonceptivo hormonal en el último mes.

El implante NEXPLANON debe insertarse entre el Día 1 (primer día de sangrado menstrual) y el Día 5 del ciclo menstrual, aunque la paciente aún siga sangrando.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un método anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en el momento recomendado, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.

- Cambio del método anticonceptivo a NEXPLANON

Anticonceptivos hormonales combinados:

Es preferible insertar el implante NEXPLANON el día posterior a la toma del último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado anterior, o el día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico. Como máximo, el implante NEXPLANON deberá insertarse el día posterior al intervalo usual sin comprimido, anillo, parche o comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un método anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en el momento recomendado, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.

Anticonceptivos de progestina sola:

Existen varios tipos de métodos anticonceptivos de progestina sola. El implante NEXPLANON deberá insertarse de la siguiente manera:

- Anticonceptivos Inyectables: Inserte el implante NEXPLANON el día en que debería aplicarse la próxima inyección.
- Minipíldora: La mujer puede cambiar a NEXPLANON cualquier día del mes. El implante NEXPLANON debe insertarse dentro de las 24 horas después de tomar el último comprimido.
- Implante anticonceptivo o sistema intrauterino (SIU): Inserte el implante NEXPLANON el mismo día de extracción del implante anticonceptivo o SIU anterior.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un método anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en el momento recomendado, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.

- Después de un aborto Inducido o un aborto espontáneo

- Primer Trimestre: El implante NEXPLANON debe insertarse dentro de los 5 días posteriores al aborto o aborto espontáneo ocurrido durante el primer trimestre.
- Segundo Trimestre: Inserte el implante NEXPLANON entre 21 y 28 días después de un aborto o aborto espontáneo durante el segundo trimestre.

Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un método anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en el momento recomendado, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.

- Posparto

- Sin Período de Lactancia: El implante NEXPLANON debe insertarse entre 21 y 28 días después del parto. Si se inserta de la manera recomendada, no es necesario utilizar un método anticonceptivo de respaldo. Si no se inserta en el momento recomendado, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.
- Con período de lactancia: NEXPLANON no debe insertarse sino hasta después de la cuarta semana posparto. Se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, deberá descartarse un posible embarazo.

2.2 Inserción de NEXPLANON

La base del uso y posterior extracción exitosos de NEXPLANON es una inserción subdérmica correcta y cuidadosa, conforme a las instrucciones, de este implante individual con forma de varilla. Tanto el profesional de atención médica como la mujer deberán ser capaces de palpar el implante debajo de la piel después de la inserción.

Todos los profesionales de atención médica que inserten o extraigan implantes NEXPLANON deben recibir instrucciones y capacitación antes de insertarlos o extraerlos.

Preparación

Antes de insertar un implante NEXPLANON, lea cuidadosamente las instrucciones de inserción y la información de prescripción completa. Si no está seguro de los pasos necesarios para insertar o extraer de forma segura un implante NEXPLANON, no intente realizar el procedimiento.

Si tiene preguntas, llame al Centro de Servicios Nacionales de Organon al 1-844-674-3200. Hay videos en línea para profesionales de atención médica capacitados, que demuestran la inserción y extracción (www.nexplanontraining.com).

Antes de insertar el implante NEXPLANON, el profesional de atención médica debe confirmar que:

- La mujer no esté embarazada ni tenga ninguna otra contraindicación para el uso de NEXPLANON [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- Se hayan revisado los antecedentes médicos de la mujer y se le haya realizado un examen físico que incluya un examen ginecológico.

- La mujer entienda los beneficios y los riesgos de los implantes NEXPLANON.
- La mujer haya recibido una copia del Prospecto para la Paciente incluido en el envase.
- La mujer no sea alérgica a los antisépticos ni a los anestésicos que se usarán durante la inserción.

Inserte el implante NEXPLANON en condiciones asépticas.

Para la inserción del implante es necesario el siguiente equipo:

- Una mesa de exploración para que la mujer se acueste
- Paños quirúrgicos estériles, guantes estériles, solución antiséptica, marcador quirúrgico
- Anestésico local, agujas y jeringa
- Gasas estériles, vendaje adhesivo, vendaje de compresión

Procedimiento de Inserción

A fin de poder asegurarse de que el implante se inserte justo debajo de la piel, el profesional de atención médica deberá ubicarse de tal manera que pueda ver el avance de la aguja mirando el aplicador desde un costado y no desde arriba del brazo. Desde el costado, es posible ver con claridad el lugar de inserción y el movimiento de la aguja justo debajo de la piel.

Para fines ilustrativos, en las figuras se muestra la cara interna del brazo izquierdo.

Paso 1. Pida a la mujer que se acueste boca arriba en la mesa de exploración, con el brazo no dominante flexionado por el codo y rotado hacia afuera, de modo que la mano quede debajo de la cabeza (o lo más cerca posible de esta) (Figura 1).



Figura 1



Paso 2. Identifique el lugar de inserción que se ubica en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción se encuentra por encima del músculo tríceps, a unos 8 a 10 cm (3 a 4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero, y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) detrás (por debajo) del surco entre los músculos bíceps y tríceps (Figuras 2a, 2b y 2c). Esta ubicación tiene como propósito evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios que se encuentran dentro y alrededor del surco. Si no es posible insertar el implante en esta ubicación (p. ej., en una mujer con brazos delgados), deberá insertarse en un punto tan posterior al surco como sea posible [Consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Paso 3. Ponga dos marcas con un marcador quirúrgico: primero, marque el lugar donde insertará el implante de etonogestrel; segundo, marque un punto situado a 5 cm (2 pulgadas) en posición proximal (hacia el hombro) con respecto a la primera marca (Figuras 2a y 2b). Esta segunda marca (marca guía) servirá posteriormente como una guía de dirección durante la inserción.

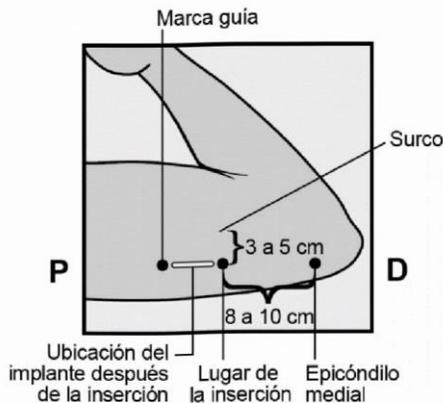


Figura 2a
P — proximal (hacia el hombro) D — distal (hacia el codo)

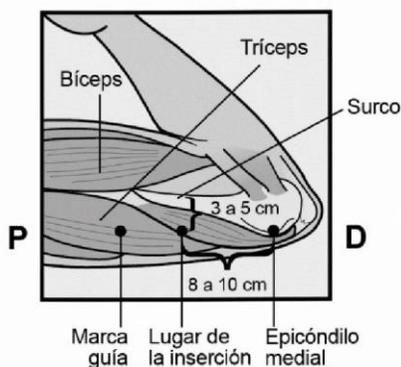


Figura 2b

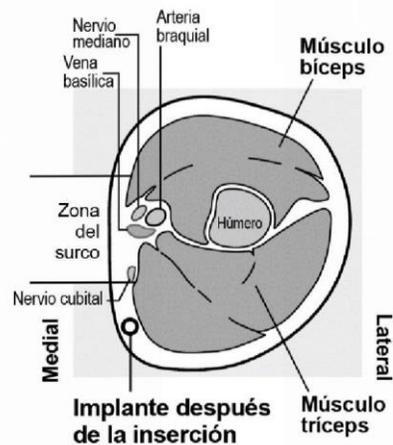


Figura 2c: Corte transversal de la parte superior del brazo izquierdo, visto desde el codo
Segmento medial (cara interna del brazo)
Segmento lateral (cara externa del brazo)

Paso 4. Luego de marcar el brazo, confirme que el lugar esté en la ubicación correcta en la cara interna del brazo.

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

Paso 6. Anestésie el lugar 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 planeado).

Paso 7. Extraiga del empaque de blíster el aplicador NEXPLANON estéril, desechable y precargado que contiene el implante. Antes de usarlo, inspeccione visualmente el envase para ver si hay roturas de integridad o daños (por ejemplo, rasgado, perforado, etc.). Si el envase presenta algún daño visual que pudiera comprometer la esterilidad, no utilice el producto.

Paso 8. Sujete el aplicador por encima de la aguja, en la superficie texturizada. Retire el capuchón de protección transparente deslizando de manera horizontal en la dirección de la flecha para separarlo de la aguja (Figura 3). Si el capuchón no sale con facilidad, el aplicador no debe utilizarse. Debe poder ver el implante blanco si mira a través de la punta de la aguja. **No toque el deslizador morado hasta que haya insertado por completo la aguja de manera subdérmica. Si lo hace, la aguja se retraerá y el implante se liberará del aplicador antes de tiempo.**

Paso 9. Si el deslizador morado se libera antes de tiempo, vuelva a realizar el procedimiento con un nuevo aplicador.

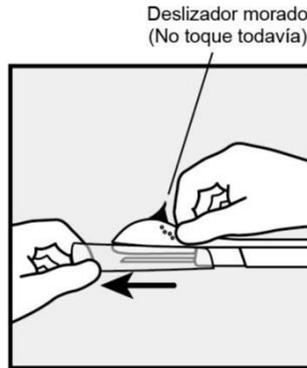


Figura 3

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

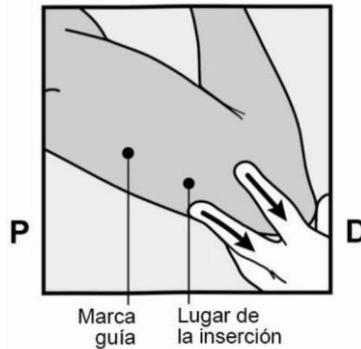


Figura 4

Paso 11. **El implante debe insertarse de forma subdérmica (debajo de la piel)** [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Para asegurarse de que el implante se inserte justo debajo de la piel, debe ubicarse de tal manera que pueda ver el avance de la aguja observando el aplicador desde el costado y no desde arriba del brazo. Desde el costado (consulte la Figura 6), podrá ver con claridad el lugar de inserción y el movimiento de la aguja justo debajo de la piel.

Paso 12. Puncie la piel con la punta de la aguja en un ángulo de poco menos de 30° (Figura 5a).

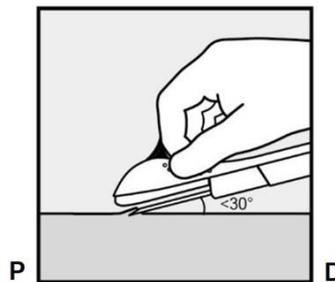


Figura 5a



Paso 13. Inserte la aguja hasta que el bisel (el orificio oblicuo de la punta) quede justo debajo de la piel (no más profundo) (Figura 5b). Si insertó la aguja más allá del bisel, retírela hasta que solo quede el bisel debajo de la piel.

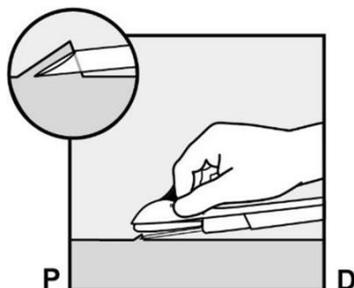


Figura 5b

Paso 14. Baje el aplicador hasta una posición casi horizontal. Para facilitar la inserción subdérmica, levante la piel con la aguja mientras desliza la aguja para insertarla por completo (Figura 6). Es posible que sienta una leve resistencia, pero no ejerza fuerza excesiva. **Si no se inserta la aguja por completo, el implante no se insertará de la manera adecuada.**

Si la punta de la aguja sale de la piel antes de completar la inserción, será necesario retirarla un poco y volver a ajustarla en la posición subdérmica antes de completar el procedimiento de inserción.

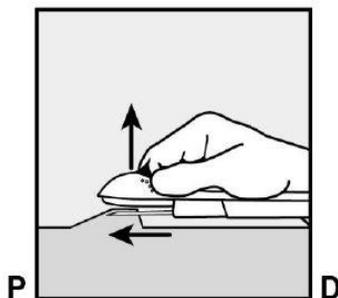


Figura 6

Paso 15. Mantenga el aplicador en la misma posición y con la aguja insertada por completo (Figura 7). De ser necesario, puede usar la mano que tenga libre para estabilizar el aplicador. Desbloquee el deslizador morado empujándolo ligeramente hacia abajo (Figura 8a). Mueva el deslizador completamente hacia atrás hasta que se detenga **Mantenga quieto el aplicador mientras mueve el deslizador morado** (Figura 8b) Ahora, el implante está en su posición subdérmica final y la aguja se encuentra fija dentro del cuerpo del aplicador. Ya puede retirar el aplicador (Figura 8c).

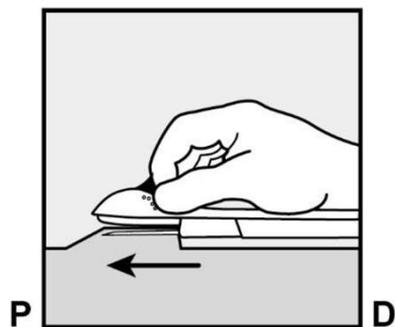


Figura 7

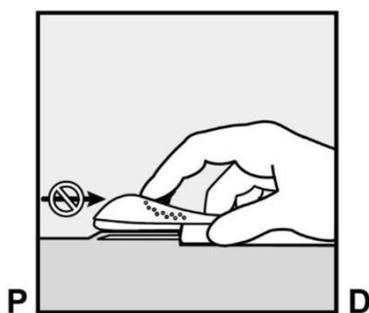


Figura 8a

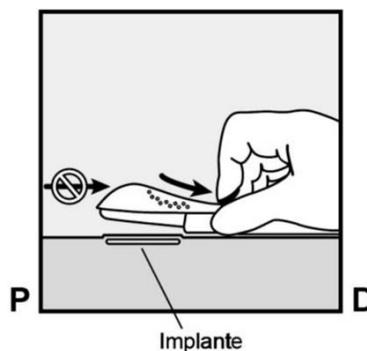


Figura 8b

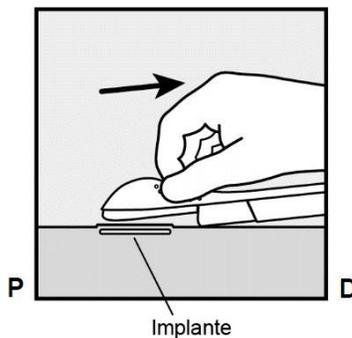


Figura 8c

Si el aplicador no se mantiene en la misma posición durante este procedimiento, o si el deslizador morado no se mueve completamente hacia atrás hasta detenerse, el implante no se insertará de la manera adecuada y podría sobresalir del lugar de inserción.

Si el implante sobresale del lugar de inserción, extráigalo y realice un nuevo procedimiento en el mismo lugar de inserción con un aplicador nuevo **No empuje un implante que sobresalga para introducirlo en la incisión.**

Paso 16. Coloque un vendaje adhesivo pequeño sobre el lugar de inserción.

Paso 17. **Siempre palpe el implante para verificar su presencia en el brazo de la mujer inmediatamente después de la inserción.** Al palpar los dos extremos del implante, debe ser capaz de confirmar la presencia de la varilla de 4 cm (Figura 9). Consulte "Si la varilla no se puede palpar después de la inserción" a continuación.

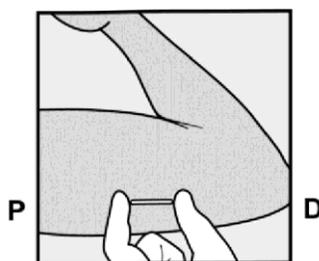


Figura 9

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

Paso 19. Aplique un vendaje de compresión con gasa estéril para minimizar la formación de moretones. La mujer podrá quitarse el vendaje de compresión en 24 horas y el pequeño vendaje adhesivo colocado sobre el lugar de inserción después de 3 a 5 días.

Paso 20. Llene la ETIQUETA DE HISTORIA CLÍNICA DE LA PACIENTE y péguela en los registros médicos de la paciente.

Paso 21. El aplicador es de uso único y debe desecharse de acuerdo con las instrucciones de manejo de residuos peligrosos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Si la varilla no se puede palpar después de la inserción:

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

- Controle el aplicador. La aguja debe estar completamente retraída y solo debe ser visible la punta violeta del obturador.
- Utilice otros métodos para confirmar la presencia del implante. Debido a la naturaleza radiopaca del implante, los métodos adecuados para su localización son la radiografía bidimensional y la tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés). También se puede recurrir a la ecografía (ECHO, por sus siglas en inglés) con un transductor lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o a la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Si estos métodos fallan, llame al Centro de Servicios Nacionales de Organon al 1-844-674-3200 para obtener información sobre el procedimiento de medición del nivel de etonogestrel en sangre que puede usarse para verificar la presencia del implante.

Mientras no se verifique la presencia del implante, se deberá aconsejar a la mujer que utilice un método anticonceptivo no hormonal, como un condón o preservativo.

Los implantes insertados profundamente deberán localizarse y extraerse lo antes posible para evitar la posibilidad de desplazamiento a otros sitios distantes del cuerpo [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

2.3 Extracción de implantes NEXPLANON

Preparación



La extracción del implante debe realizarse únicamente en condiciones asépticas por parte de un profesional de atención médica familiarizado con la técnica de extracción. **Si no está familiarizado con la técnica de extracción, llame al 1-844-674-3200 para obtener más información.**

Antes de iniciar el procedimiento de extracción, el profesional de atención médica debe evaluar la ubicación del implante y leer cuidadosamente las instrucciones de extracción. La ubicación exacta del implante en el brazo debe verificarse por palpación. Si el implante no es palpable, consulte los registros médicos para verificar qué brazo contiene el implante. Si el implante no se puede palpar, es posible que esté ubicado a una gran profundidad o que se haya desplazado. Tenga en cuenta que puede estar cerca de vasos y nervios. La extracción de un implante no palpable debe estar exclusivamente a cargo de un profesional de atención médica con experiencia en extracción de implantes profundos y familiarizado con la localización del implante y la anatomía del brazo. Para obtener más información, llame al 1-844-674-3200. [*Consulte Localización y Extracción de un Implante No Palpable a continuación*].

Procedimiento de Extracción de un Implante Palpable

Antes de extraer el implante, el profesional de atención médica deberá confirmar que:

- La mujer no sea alérgica a los antisépticos ni a los anestésicos que se usarán.

Para la extracción del implante es necesario el siguiente equipo:

- Una mesa de exploración para que la mujer se acueste
- Paños quirúrgicos estériles, guantes estériles, solución antiséptica, marcador quirúrgico
- Anestésico local, agujas y jeringa
- Bisturí y pinzas (mosquito recta y curva) estériles
- Sutura cutánea, gasa estéril y vendaje de compresión

Procedimiento de Extracción

Para fines ilustrativos, en las figuras se muestra la cara interna del brazo izquierdo

Paso 1. Pida a la mujer que se acueste boca arriba en la mesa de exploración. El brazo debe acomodarse con el codo flexionado y la mano debajo de la cabeza (o lo más cerca posible de esta). (Consulte la Figura 1).

Paso 2. Ubique el implante por medio de palpación. Empuje hacia abajo el extremo del implante más cercano al hombro (Figura 10) para estabilizarlo. Debe aparecer un bulto indicando la punta del implante que está más cerca del codo. **Si la punta no aparece de ese modo, la extracción del implante podría ser más difícil** y deberá estar a cargo de un profesional con experiencia en la extracción de implantes profundos. Para obtener más información, llame al 1-844-674-3200.

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

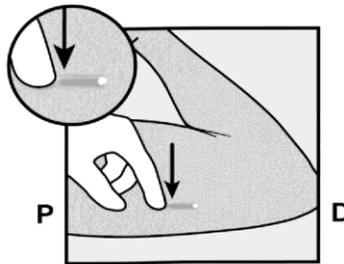


Figura 10

P – Proximal (hacia el hombro)

D – Distal (hacia el codo)

Paso 3. Limpie el lugar de inserción con una solución antiséptica.

Paso 4. Anestesia el lugar, por ejemplo, con 0.5 a 1 mL de lidocaína al 1 % donde hará la incisión (Figura 11). Asegúrese de inyectar el anestésico local **por debajo** del implante para mantenerlo cerca de la superficie de la piel. La inyección del anestésico local por encima del implante puede dificultar la extracción.

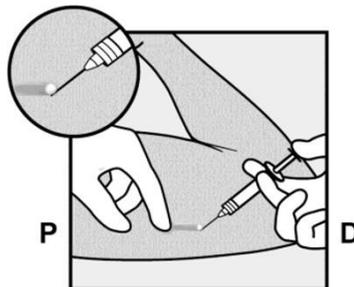


Figura 11

Paso 5. Empuje hacia abajo el extremo del implante lo más cerca posible del hombro (Figura 12) para estabilizarlo durante el procedimiento. Comenzando sobre la punta del implante más cercana al codo, haga una incisión longitudinal (paralela al implante) de 2 mm hacia el codo. Tenga cuidado de no cortar la punta del implante.

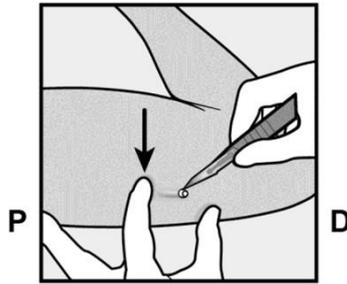


Figura 12

Paso 6. La punta del implante deberá aparecer por la incisión. Si no aparece, presione suavemente el implante hacia la incisión hasta que pueda ver la punta. Sujete el implante con una pinza y, si es posible, extráigalo (Figura 13). Si fuera necesario, retire suavemente el tejido adherido en la punta del implante mediante una disección roma. Si la punta del implante no aparece luego de la disección roma, haga una incisión en la capa de tejido y extraiga el implante con la pinza (Figuras 14 y 15).

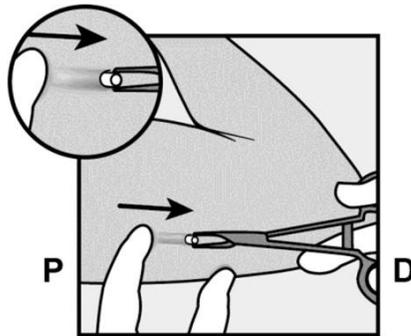


Figura 13

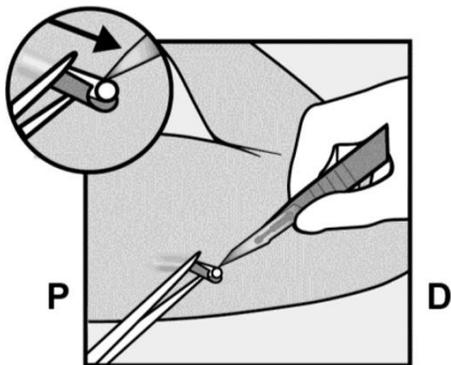


Figura 14

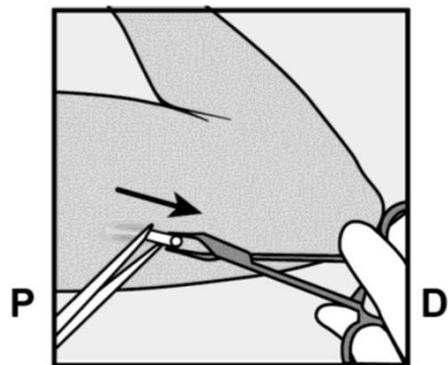


Figura 15

Paso 7. Si la punta del implante no se ve en la incisión, inserte superficialmente una pinza (de preferencia, una pinza de mosquito curva, con las puntas hacia arriba) en la incisión (Figura 16). Sujete suavemente el implante y cambie la pinza a la otra mano (Figura 17).

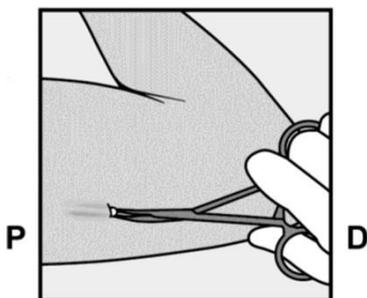


Figura 16

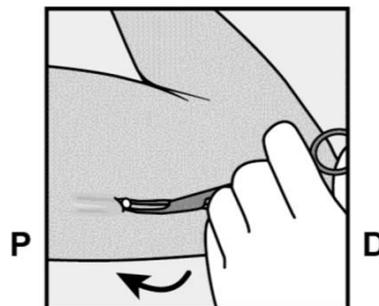


Figura 17



Paso 8. Con otra pinza, diseccione con cuidado el tejido alrededor del implante y sujete el implante (Figura 18). De esta forma, podrá extraerlo. **Si el implante no se puede sujetar, detenga el procedimiento y remita a la paciente a un profesional de atención médica con experiencia en extracciones complejas, o llame al 1-844- 674-3200.**

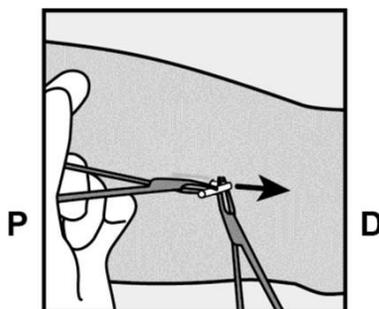


Figura 18

Paso 9. Para confirmar la extracción total del implante, cuya longitud es de 4 cm, mídalo. Existen informes sobre implantes rotos mientras se encontraban en el brazo de la paciente. En algunos casos, se ha informado dificultad para extraer implantes rotos. Si solo se ha extraído una parte del implante (menos de 4 cm), la parte restante debe extraerse siguiendo las instrucciones de la Sección 2.3. Si la mujer desea seguir usando NEXPLANON, puede insertarse en la misma incisión un nuevo implante inmediatamente después de extraer el anterior, siempre que el lugar esté en la ubicación correcta [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

Paso 10. Después de extraer el implante, cierre la incisión con sutura adhesiva estéril.

Paso 11. Aplique un vendaje de compresión con gasa estéril para minimizar la formación de moretones. La mujer puede quitarse el vendaje de compresión en 24 horas, y la sutura adhesiva estéril en 3 a 5 días.

Localización y Extracción de un Implante No Palpable

Se han informado casos de desplazamiento del implante; a menudo, esto implica un movimiento menor respecto de la posición original [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*], pero puede ocasionar que el implante no se pueda palpar en la ubicación en la que se colocó. Si un implante se insertó profundamente o se ha desplazado, es posible que no pueda palparse y, por lo tanto, podrían ser necesarios procedimientos de diagnóstico por imágenes para localizarlo, como se explica a continuación.

Es necesario ubicar un implante no palpable antes de intentar extraerlo. Debido a la naturaleza radiopaca del implante, los métodos adecuados para su localización son la radiografía bidimensional y la tomografía computarizada (CT). También se puede recurrir a la ecografía (ECHO, por sus siglas en inglés) con un transductor lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o a la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Una vez localizado el implante en el brazo, un profesional de atención médica con experiencia en extracción de implantes profundos y familiarizado con la anatomía del brazo deberá extraerlo. Debe considerarse el uso de ultrasonido como guía durante la extracción.

Si el implante no se puede encontrar en el brazo después de intentos exhaustivos de ubicación, considere aplicar técnicas de diagnóstico por imágenes en el pecho, ya que se han informado desplazamientos a la vasculatura pulmonar. Si el implante se ubica en el tórax, podrían ser necesarios procedimientos quirúrgicos o endovasculares para su extracción. Se debe consultar con profesionales de atención médica familiarizados con la anatomía del tórax.

Si en algún momento no se logra ubicar el implante con estos métodos de diagnóstico por imágenes, se puede recurrir a la determinación del nivel de etonogestrel en sangre para verificar la presencia del implante. Para obtener más instrucciones sobre la determinación del nivel de etonogestrel en sangre, llame al 1-844-674-3200.

Si el implante se desplaza dentro del brazo, es posible que se requiera un procedimiento quirúrgico menor con una incisión mayor o un procedimiento quirúrgico en una sala de operaciones para extraerlo. La extracción de implantes insertados profundamente debe llevarse a cabo con cuidado para prevenir lesiones en las estructuras neurales o vasculares más profundas del brazo. La extracción de implantes no palpables e insertados profundamente debe estar a cargo de profesionales de atención médica familiarizados con la anatomía del brazo y la extracción de implantes profundos.

Se recomienda especialmente evitar la cirugía exploratoria si no se conoce la ubicación exacta del implante.

2.4 Reemplazo de implantes NEXPLANON

Se puede realizar un reemplazo inmediato después de la extracción del implante anterior, y el procedimiento de inserción es similar al que se describe en la Sección 2.2, Inserción de implantes NEXPLANON.

El nuevo implante puede insertarse en el mismo brazo a través de la misma incisión por la cual se extrajo el implante anterior, si el lugar está en la ubicación correcta, es decir, entre 8 y 10 cm del epicóndilo medial del húmero y 3 a 5 cm por detrás (o por debajo) del surco [consulte *Dosificación y Administración (2.2)*]. Si se utiliza la misma incisión para insertar el implante nuevo, anestesia el lugar de inserción [por ejemplo, con 2 ml de lidocaína (1 %)] con una aplicación debajo de la piel a lo largo del "canal de inserción".

Siga los pasos posteriores de las instrucciones de inserción [consulte *Dosificación y Administración (2.2)*].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Implante único de copolímero blanco a blanquecino, blando, radiopaco, flexible, de vinil acetato de etileno (EVA, por sus siglas en inglés), de 4 cm de longitud y 2 mm de diámetro, que contiene 68 mg de etonogestrel, 15 mg de sulfato de bario, y 0.1 mg de estearato de magnesio.

4 CONTRAINDICACIONES

NEXPLANON no debe utilizarse en mujeres con:

- Embarazo conocido o presunto
- Trombosis o trastornos tromboembólicos actuales o pasados
- Tumores hepáticos, benignos o malignos, o enfermedad hepática activa
- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o presunto, antecedentes personales de cáncer de mama u otro tipo de cáncer sensible a la progestina, actual o pasado
- Reacción alérgica a cualquiera de los componentes de NEXPLANON [consulte *Reacciones Adversas (6)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La siguiente información se basa en la experiencia con implantes de etonogestrel (IMPLANON o NEXPLANON), con otros anticonceptivos de progestina sola, o con anticonceptivos orales combinados (estrógeno más progestina).

5.1 Complicaciones de la Inserción/Extracción y los Implantes Rotos/Doblados

NEXPLANON debe insertarse de manera subdérmica de modo tal que pueda palparse después de la inserción, lo cual debe confirmarse inmediatamente después de la inserción. Es posible que la inserción inadecuada de implantes NEXPLANON pase inadvertida, a menos que se palpe inmediatamente después de esta. Una inserción inadecuada del implante no detectada podría tener como consecuencia un embarazo no deseado. Se pueden presentar complicaciones relacionadas con los procedimientos de inserción y extracción, p. ej., dolor, parestesias, sangrado, aparición de hematomas, formación de cicatriz, o infección.

Si se inserta el implante NEXPLANON de manera profunda (de modo intramuscular o intrafascial), puede producirse una lesión neural o vascular. Para ayudar a reducir el riesgo de una lesión neural o vascular, el implante NEXPLANON debe insertarse de forma subdérmica (debajo de la piel), en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante, sobre el músculo tríceps, a unos 8 a 10 cm (3 a 4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero, y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) por detrás (o debajo) del surco entre los músculos bíceps y tríceps. Esta ubicación

tiene como propósito evitar los grandes nervios y vasos sanguíneos que se encuentran dentro y alrededor del surco. La inserción profunda de implantes NEXPLANON se ha asociado a parestesias (por lesión neural), a desplazamientos del implante (por inserción intramuscular o fascial) y a inserciones intravasculares. Si se presenta una infección en el lugar de inserción, inicie el tratamiento adecuado. Si la infección persiste, deberá extraerse el implante. Las inserciones incompletas o las infecciones pueden provocar la expulsión del implante.

Los informes sobre desplazamientos de implantes dentro del brazo pueden estar relacionados con la inserción profunda. Los informes posteriores a la comercialización de implantes localizados dentro de los vasos sanguíneos del brazo y de la arteria pulmonar también podrían estar relacionadas con inserciones profundas o intravasculares. Algunos casos de implantes que se encuentran dentro de la arteria pulmonar estuvieron asociados con dolor de pecho o trastornos respiratorios (como disnea, tos, o hemoptisis); los otros fueron asintomáticos. En los casos en los que el implante ha migrado a la arteria pulmonar, podrían ser necesarios procedimientos endovasculares o quirúrgicos para su extracción.

La extracción del implante puede ser difícil o imposible si el implante no se inserta correctamente, se inserta a mucha profundidad, no es palpable, se encapsula en tejido fibroso o se desplaza. Si en algún momento el implante no puede palparse, debe ser ubicado y se recomienda su extracción. Cuando se extrae un implante, es importante extraerlo en su totalidad [consulte *Dosificación y administración* (2.3)].

Se recomienda especialmente evitar la cirugía exploratoria si no se conoce la ubicación exacta del implante. La extracción de implantes insertados profundamente debe llevarse a cabo con cautela para prevenir lesiones en las estructuras neurales o vasculares más profundas del brazo, y debe estar a cargo de profesionales de atención médica familiarizados con la anatomía del brazo. Si el implante se localiza en el tórax, se debe consultar a profesionales de atención médica familiarizados con la anatomía torácica. La imposibilidad de extraer el implante puede generar efectos continuos del etonogestrel, como deterioro de la fertilidad, embarazo ectópico, o persistencia o aparición de algún evento adverso relacionado con el fármaco.

Implantes Rotos o Doblados

Se han informado casos de implantes rotos o doblados mientras se encontraban insertados en el brazo de la paciente. También han ocurrido casos de desplazamiento de fragmentos de implantes rotos dentro del brazo. Estos casos pueden estar relacionados con fuerzas externas, p. ej., manipulación del implante o deportes de contacto. Según los datos *in vitro*, cuando un implante se rompe o dobla, la tasa de liberación de etonogestrel puede aumentar levemente. Durante la extracción de un implante, es importante hacerlo por completo [consulte *Dosificación y Administración* (2.3)].

5.2 Cambios en los Patrones de Sangrado Menstrual

Después de comenzar a utilizar NEXPLANON, es probable que las mujeres experimenten un cambio en su patrón normal de sangrado menstrual. Esto puede incluir cambios en la frecuencia (ausente, menor, más frecuente o continuo), la intensidad (menor o mayor) o la duración del sangrado. En ensayos clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los patrones de sangrado oscilaron entre amenorrea (1 de cada 5 mujeres) y sangrado frecuente o prolongado (1 de cada 5 mujeres). El patrón de sangrado que se presente durante los tres primeros meses de uso de NEXPLANON permite predecir de modo general el patrón de sangrado futuro de muchas mujeres. Se debe informar a las mujeres sobre los cambios en el patrón de sangrado que podrían experimentar para que sepan qué esperar. Todo sangrado anormal deberá evaluarse según sea necesario para descartar afecciones patológicas o un embarazo.

En estudios clínicos del implante de etonogestrel no radiopaco, los informes de cambios en el patrón de sangrado fueron el motivo más frecuente para la suspensión del tratamiento (11.1 %). El sangrado irregular (10.8 %) fue el motivo individual más frecuente por el que las mujeres abandonaron el tratamiento, mientras que la amenorrea (0.3 %) fue un motivo menos frecuente. En estos estudios, las mujeres tuvieron un promedio de 17.7 días de sangrado normal o irregular cada 90 días (en función de 3,315 intervalos de 90 días registrados por 780 pacientes). En la Tabla 1, se muestran los porcentajes de las pacientes que tuvieron 0, 1 a 7, 8 a 21 o más de 21 días de pérdidas vaginales o sangrado durante un intervalo de 90 días mientras utilizaban el implante de etonogestrel no radiopaco.

Tabla 1: Sangrado o Pérdidas Vaginales: Incidencia y Duración Durante un Intervalo de 90 días con el Implante de Etonogestrel No Radiopaco (IMPLANON)

Total de Días de Sangrado o Pérdidas Vaginales	Porcentaje de Pacientes		
	Días de Tratamiento 91 a 180 (N = 745)	Días de Tratamiento 271 a 360 (N = 657)	Días de Tratamiento 631 a 720 (N = 547)
0 Días	19 %	24 %	17 %
1 a 7 Días	15 %	13 %	12 %
8 a 21 Días	30 %	30 %	37 %

más de 21 Días	35 %	33 %	35 %
----------------	------	------	------

En la Tabla 2, se resumen los patrones de sangrado observados con el uso del implante de etonogestrel no radiopaco hasta por 2 años, así como la proporción de intervalos de 90 días con estos patrones de sangrado.

Tabla 2: Patrones de Sangrado con el Implante de Etonogestrel No Radiopaco (IMPLANON) Durante los Primeros 2 Años de Uso*

PATRONES DE SANGRADO	DEFINICIONES	%†
Infrecuente	Menos de tres episodios de sangrado normal o irregular en 90 días (sin incluir la amenorrea)	33.6
Amenorrea	Ausencia de sangrado normal o irregular en 90 días	22.2
Prolongado	Cualquier episodio de sangrado normal o irregular de más de 14 días de duración en 90 días	17.7
Frecuente	Más de 5 episodios de sangrado normal o irregular en 90 días	6.7

* De acuerdo con 3315 registros de períodos de 90 días de duración en 780 mujeres, sin incluir los primeros 90 días después de la inserción del implante

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

En caso de sangrado vaginal anormal, persistente o recurrente y no diagnosticado, deben adoptarse medidas apropiadas para descartar una neoplasia maligna.

5.3 Embarazos Ectópicos

Como con todos los anticonceptivos de progestina sola, se debe estar atento ante la posibilidad de un embarazo ectópico en las mujeres que utilizan NEXPLANON y quedan embarazadas o se quejan de dolor abdominal inferior. Aunque los embarazos ectópicos son poco frecuentes entre las mujeres que usan NEXPLANON, es más probable que un embarazo en una mujer que usa NEXPLANON sea ectópico, que un embarazo en una mujer que no usa ningún anticonceptivo.

5.4 Eventos Trombóticos y Otros Eventos Vasculares

El uso de anticonceptivos hormonales combinados (progestina más estrógeno) aumenta el riesgo de que ocurran eventos vasculares, incluidos eventos arteriales (accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio) o eventos de trombosis venosa profunda (tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana y embolia pulmonar). NEXPLANON es un anticonceptivo de progestina sola. Se desconoce si este aumento del riesgo puede asignarse al etonogestrel solo. No obstante, se recomienda evaluar cuidadosamente a las mujeres con factores de riesgo conocidos de aumento del riesgo de tromboembolia venosa y arterial.

Después de la comercialización, se han informado eventos graves de tromboembolia venosa y trombóticos arteriales, incluidos casos de embolia pulmonar (algunos fatales), trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares en mujeres que utilizaban implantes de etonogestrel. El implante NEXPLANON debe extraerse en caso de una trombosis.

Debido al riesgo de tromboembolia asociada al embarazo e inmediatamente posterior al parto, no se debe utilizar NEXPLANON antes de los 21 días de posparto. Se deberá concienciar a las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos sobre la posibilidad de una recurrencia.

Realice una evaluación inmediata de trombosis venosa retiniana si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares en la retina.

Considere la extracción del implante NEXPLANON en caso de inmovilidad prolongada debido a una cirugía o enfermedad.

5.5 Quistes de Ovario

Si hay desarrollo folicular, la atresia del folículo a veces se retrasa, y el folículo podría continuar creciendo y superar el tamaño que debería alcanzar en un ciclo normal. Por lo general, estos folículos hipertróficos desaparecen de manera espontánea. En ocasiones excepcionales, podría necesitarse cirugía.

5.6 Carcinoma de Mama y Órganos Reproductores

Las mujeres que tienen o tuvieron cáncer de mama no deben utilizar anticonceptivos hormonales porque el cáncer de mama podría ser sensible a las hormonas [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Algunos estudios indican que el uso de anticonceptivos hormonales combinados puede aumentar la incidencia del cáncer de mama; sin embargo,

otros estudios no han confirmado dichos hallazgos.

Algunos estudios indican que el uso de anticonceptivos hormonales combinados se asocia a un aumento del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia en cuanto al grado en que estos hallazgos podrían deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Se debe monitorear cuidadosamente a las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o con formación de nódulos en los senos.

5.7 Enfermedad Hepática

Es posible que sea necesario interrumpir el uso de los anticonceptivos hormonales si existen trastornos de la función hepática hasta que se normalicen sus indicadores. Extraiga el implante NEXPLANON si se presenta ictericia.

Los adenomas hepáticos están asociados al uso de anticonceptivos hormonales combinados. Según se estima, el riesgo atribuible es de 3.3 casos por cada 100,000 mujeres que usan anticonceptivos hormonales combinados. Se desconoce si existe un riesgo similar con los métodos de progestina sola, como NEXPLANON.

La progestina de NEXPLANON puede metabolizarse de manera deficiente en mujeres con insuficiencia hepática. El uso de NEXPLANON está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática activa o cáncer hepático [*consulte Contraindicaciones (4)*].

5.8 Aumento de Peso

En estudios clínicos, el aumento de peso medio en mujeres estadounidenses que usan el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) fue de 2.8 libras después de un año y 3.7 libras después de dos años. Se desconoce cuánto del aumento de peso se relaciona con el implante de etonogestrel no radiopaco. En estudios realizados, un 2.3 % de las usuarias informaron que el aumento de peso fue el motivo por el cual se extrajeron el implante de etonogestrel no radiopaco.

5.9 Presión Arterial Elevada

No se debe recomendar el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con antecedentes de enfermedades relacionadas con la hipertensión o enfermedades renales. En mujeres con hipertensión bien controlada, puede considerarse el uso de NEXPLANON. Es necesario monitorear de cerca a las mujeres con hipertensión que utilizan NEXPLANON. Si se presenta hipertensión sostenida durante el uso de NEXPLANON, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde de manera adecuada a la terapia antihipertensiva, debe extraerse el implante NEXPLANON.

5.10 Enfermedad de la Vesícula Biliar

Los estudios sugieren un riesgo relativo ligeramente mayor de desarrollar enfermedades vesiculares entre las mujeres que usan anticonceptivos hormonales combinados. Se desconoce si existe un riesgo similar con los métodos de progestina sola, como NEXPLANON.

5.11 Efectos Metabólicos de Carbohidratos y Lípidos

El uso de NEXPLANON puede inducir una resistencia leve a la insulina y pequeños cambios en las concentraciones de glucosa de importancia clínica desconocida. Se debe monitorear cuidadosamente a las mujeres con prediabetes o diabetes que utilizan NEXPLANON.

Se debe realizar un seguimiento de cerca a las mujeres que reciben tratamiento para la hiperlipidemia si eligen utilizar NEXPLANON. Algunas progestinas pueden aumentar los niveles de LDL (lipoproteínas de baja densidad) y hacer más difícil el control de la hiperlipidemia.

5.12 Estado Depresivo

Se debe observar detenidamente a las mujeres con antecedentes de estado depresivo. Se debe considerar extraer el implante NEXPLANON en pacientes que se deprimen de manera significativa.

5.13 Regreso a la Ovulación

En ensayos clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los niveles de etonogestrel en sangre disminuyeron por debajo de la sensibilidad del análisis en una semana después de la extracción del implante. Además, se detectaron embarazos a partir de apenas 7 a 14 días después de la extracción. Por lo tanto, la mujer debe reiniciar la anticoncepción inmediatamente después de la extracción del implante si desea continuar previniendo el embarazo.

5.14 Retención de Líquidos

Los anticonceptivos hormonales pueden producir cierto grado de retención de líquidos. Deben prescribirse

con cautela y solamente con un monitoreo cuidadoso de las pacientes con afecciones que pudieran agravarse por la retención de líquidos. Se desconoce si NEXPLANON produce retención de líquidos.

5.15 Lentes de Contacto

Las personas que usan lentes de contacto y experimentan cambios en la visión o en la tolerancia de los lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

5.16 Control

Las mujeres que usan NEXPLANON deben visitar anualmente a su profesional de atención médica para que les mida la presión arterial y recibir la atención médica indicada.

5.17 Interacciones de las Pruebas de Laboratorio/Farmacológicas

Puede haber una disminución de las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales durante los primeros seis meses después de la inserción del implante NEXPLANON seguida de una recuperación gradual. Al principio, podría haber una leve disminución de las concentraciones de tiroxina, seguida de una recuperación gradual hasta los valores iniciales.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Cambios en los Patrones de Sangrado Menstrual [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Embarazos Ectópicos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Eventos Trombóticos y Otros Eventos Vasculares [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Enfermedad hepática [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos clínicos con 942 mujeres que fueron evaluadas en cuanto a seguridad, los cambios en los patrones de sangrado menstrual (menstruación irregular) fueron la reacción adversa más frecuente como causa de discontinuación del uso del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) (11.1 % de las mujeres).

En la Tabla 3, se muestran las reacciones adversas que provocaron tasas de discontinuación de ≥ 1 %.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Provocaron la Discontinuación del Tratamiento en un 1 % o Más de los Sujetos Participantes en Ensayos Clínicos con el Implante de Etonogestrel No Radiopaco (IMPLANON)

Reacciones Adversas	Todos los Estudios N = 942
Irregularidades del Sangrado*	11.1 %
Inestabilidad Emocional†	2.3 %
Aumento de Peso	2.3 %
Dolor de Cabeza	1.6 %
Acné	1.3 %
Depresión‡	1.0 %

* Incluye sangrado "frecuente", "abundante", "prolongado", "pérdidas vaginales" y otros patrones de irregularidad en el sangrado.

† Entre las participantes estadounidenses (N = 330), 6.1 % de las mujeres experimentaron inestabilidad emocional que las llevó a suspender el uso del implante.

‡ Entre las participantes estadounidenses (N = 330), 2.4 % experimentaron niveles de depresión que las llevaron a suspender el uso del implante.

En la Tabla 4, se mencionan otras reacciones adversas informadas por al menos un 5 % de las participantes en ensayos clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco.

Tabla 4: Reacciones Adversas Frecuentes Informadas por ≥ 5 % de los Sujetos Participantes en Ensayos Clínicos Con el Implante de Etonogestrel No Radiopaco (IMPLANON)

Reacciones Adversas	Todos los Estudios N = 942
Dolor de Cabeza	24.9 %
Vaginitis	14.5 %
Aumento de Peso	13.7 %
Acné	13.5 %
Dolor en las mamas	12.8 %
Dolor abdominal	10.9 %
Faringitis	10.5 %
Leucorrea	9.6 %
Síntomas seudogripales	7.6 %
Mareos	7.2 %
Dismenorrea	7.2 %
Dolor de espalda	6.8 %
Inestabilidad 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 ensayo clínico de NEXPLANON, en el cual se les pidió a los investigadores que examinaran el lugar del implante después de la inserción, se informaron reacciones en el lugar del implante en el 8.6 % de las mujeres. El eritema fue la complicación más frecuente en el lugar del implante; se informó durante la inserción o poco después de esta y se presentó en el 3.3 % de las participantes. Además, se informaron hematomas (3.0 %), formación de moretones (2.0 %), dolor (1.0 %) e hinchazón (0.7 %).

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Eventos y Reacciones Adversas del Estudio Posterior a la Comercialización

Estudio de Observación de Evaluación de Riesgos de Nexplanon (NORA, por sus siglas en inglés)

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

Inserción del Implante

La dificultad de inserción o los eventos relacionados con la inserción ocurrieron en el 2.6 % de las participantes del estudio. La incidencia general de inserciones incorrectas (inserciones no realizadas y no reconocidas, inserciones parciales e inserciones profundas) que informaron los profesionales de atención médica fue de 12.6 por cada 1,000 inserciones (IC de 95%, 10.2, 15.5). La Tabla 5 resume los tipos y niveles de frecuencia de estas inserciones incorrectas.

Tabla 5: Tipos e Incidencia de Inserción Incorrecta Informados por Profesionales de Atención Médica

Tipo de Evento de Inserción Incorrecta	Cantidad de Eventos*	Incidencia por cada 1,000 Inserciones (IC de 95 %)
<i>(Inicialmente) Inserciones No Realizadas y No Reconocidas</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 en los nervios o vasos sanguíneos	1	0.1 (0.0-0.8)
Implante ubicado dentro del músculo	2	0.3 (0.0-1.0)
Implante ubicado de forma adyacente al tejido fascial	56	7.6 (5.8-9.9)
Implante no palpable	6	0.8 (0.3-1.8)

*Total de Procedimientos de Inserción = 7,364

Extracción del Implante

Se obtuvo información sobre la extracción de implantes por parte de profesionales de atención médica y de pacientes, correspondiente a 5,159 pacientes (70 % de la población del estudio). De estas pacientes, se obtuvo datos por parte de profesionales de atención médica sobre 4,373 procedimientos de extracción. Los profesionales de atención médica informaron dificultades o complicaciones relacionadas con la extracción en el 1.5 % de los procedimientos de extracción. La Tabla 6 presenta un resumen.

Tabla 6: Eventos relacionados con la Extracción Informados por Profesionales de Atención Médica

Eventos Relacionados con la Extracción	Cantidad de Eventos*	Incidencia por cada 1,000 extracciones (IC de 95 %)
Cualquier Evento [†]	60	13.7 (10.5-17.6)
Encapsulado en Tejido Fibroso	29	6.6 (4.4-9.5)
Implante Demasiado Profundo	11	2.5 (1.3-4.5)
Desplazamiento de Implante [‡]	6	1.4 (0.5-3.0)
Intentos Múltiples Requeridos	13	3.0 (1.6-5.1)
Otros [§]	14	3.2 (1.8-5.4)

*Total de Procedimientos de Extracción: N= 4,373

[†]Limitado a un evento por procedimiento de extracción

[‡]Solo desplazamientos locales en la zona del brazo registrado

[§]Otros incluyen implantes rotos o doblados, problemas relacionados con la paciente, el tratamiento de heridas requerido, dos incisiones requeridas y dificultad para identificar el extremo del dispositivo.

Al momento de la extracción del implante, los profesionales de atención médica no pudieron palpar dieciocho implantes (0.4 % de todas las localizaciones o extracciones). De estos dieciocho, once se localizaron y extrajeron; uno se localizó, pero se dejó in situ. No se intentó realizar la extracción de seis implantes no palpables debido a afecciones médicas subyacentes, problemas administrativos o motivos no especificados.

No hubo informes sobre implantes que se hayan desplazado más de unos centímetros desde el lugar de inserción, y no hubo informes sobre implantes localizados en lugares diferentes al del brazo. Los profesionales de atención médica no informaron ninguna lesión neurovascular.

Reacciones Adversas Informadas por las Pacientes

En la Tabla 7, se proporciona un resumen de las reacciones adversas informadas por las pacientes en el momento de la inserción del implante y después de la extracción.

Tabla 7: Reacciones Adversas Informadas por las Pacientes en el momento de la Inserción del Implante y después de la Extracción

Reacciones Adversas Informadas por las Pacientes	En el momento de la Inserción		Después de la Extracción	
	N*	Incidencia por cada 1,000 inserciones (IC de 95 %)	N*	Incidencia por cada 1,000 inserciones (IC de 95 %)
Cualquier Evento [†]	49	6.7 (4.9-8.8)	42 [‡]	5.7 (4.1-7.7)
Hormigueo/Entumecimiento (brazo/mano/dedos de las manos)	17	2.3(1.4-3.7)	24	3.3 (2.1-4.9)
Dolor Intenso	10	1.4 (0.7-2.5)	11	1.5 (0.8-2.7)
Alteración de la Fuerza/del Movimiento	3	0.4 (0.1-1.2)	8	1.1 (0.5-2.1)
Lesión de los Vasos Sanguíneos o Coágulos de Sangre en el Brazo [§]	2	0.3 (0-1.0)	--	--
Otros [¶]	22	3.0 (1.9-4.5)	18	2.4(1.5-3.9)

*Total de Procedimientos de Inserción: N = 7,364

[†]Limitado a un evento por mujer

[‡]En función de 3,447 cuestionarios

[§]No se observaron coágulos de sangre durante el estudio

[¶] "Otros" incluyen dolor en el lugar de inserción o localizado, inflamación, sensibilidad, cambios en la piel, picazón, formación de moretones e infección, desplazamientos en la zona del brazo y daño físico del implante (p. ej., implante roto o doblado).

En resumen, este estudio prospectivo de vigilancia activa mostró que la frecuencia de eventos relacionados con la inserción, la localización y la extracción es congruente con los resultados informados previamente en ensayos clínicos.

Reacciones Adversas a partir de Informes Espontáneos Posteriores a la Comercialización

Durante el uso de IMPLANON y NEXPLANON posterior a su aprobación, se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales. Puesto que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómito.

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

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

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

Investigaciones: aumento clínicamente significativo de la presión arterial, disminución de peso.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento del apetito.

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

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, migraña, somnolencia.

Afecciones durante el embarazo, puerperio y periodo perinatal: embarazo ectópico.

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

Trastornos renales y urinarios: disuria.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: secreción mamaria, hipertrofia de mamas, quiste ovárico, prurito genital, molestias vulvovaginales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angiodema, agravamiento del angiodema ordinario o hereditario, alopecia, cloasma, hipertriosis, prurito, erupción cutánea, seborrea, urticaria.

Trastornos vasculares: rubor.

Las complicaciones informadas en relación con la inserción o extracción de implantes de etonogestrel incluyen reacciones vasovagales (p. ej., hipotensión, mareos o síncope), formación de moretones, irritación local leve, dolor, picazón, fibrosis en el lugar del implante, parestesia o eventos similares a la parestesia, formación de cicatrices y absceso. También se han informado casos de expulsión y desplazamiento del implante. En algunos casos, los implantes han migrado a la pared torácica o dentro de la vasculatura, incluida la arteria pulmonar. En algunos de los casos de implantes que migraron a la arteria pulmonar, se han presentado síntomas de dolor en el pecho o trastornos respiratorios (p. ej., disnea, tos o hemoptisis); otros casos se han notificado como asintomáticos. Las intervenciones quirúrgicas en las pacientes internadas pueden ser necesarias al momento de extraer los implantes asociados con complicaciones [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consulte el prospecto de los fármacos utilizados de forma concomitante para obtener más información sobre las interacciones con anticonceptivos hormonales o la posibilidad de modificaciones en las enzimas.

7.1 Efectos de Otros Fármacos en los Anticonceptivos Hormonales

Sustancias que disminuyen las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos hormonales (AH) y que podrían reducir su efectividad:

Los fármacos o productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas, como la citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los AH y disminuir potencialmente su efectividad o aumentar el sangrado intermenstrual.

Algunos fármacos o productos a base de hierbas que podrían reducir la efectividad de los AH incluyen: efavirenz, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentán, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato, rifabutin, rufinamida, aprepitant y productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones de los AH con otros fármacos pueden causar sangrado intermenstrual o la falla del anticonceptivo. Recomiende a las mujeres que usen un método anticonceptivo no hormonal alternativo o un método de respaldo cuando consuman inductores de enzimas conjuntamente con AH, y que continúen con la anticoncepción no hormonal de respaldo durante 28 días después de discontinuar el inductor de enzimas a fin de garantizar la confiabilidad anticonceptiva.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de los AH:

La coadministración de algunos AH con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4, como itraconazol, voriconazol, fluconazol, jugo de toronja (pomelo) o ketoconazol, puede aumentar las concentraciones séricas de las progestinas, incluido el etonogestrel.

Inhibidores de la proteasa del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y del Virus de la Hepatitis C (VHC) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:

Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de progestina en casos de administración concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH (disminución [p. ej., nelfinavir, ritonavir, darunavir/ritonavir, (fos)amprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir] o aumento [p. ej., indinavir y atazanavir/ritonavir]) o inhibidores de la proteasa del VHC (disminución [p. ej., boceprevir y telaprevir] o con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (disminución [p. ej., nevirapine, efavirenz] o aumento [p. ej., etravirine]). Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Consulte la información de prescripción de los medicamentos antivirales y antirretrovirales concomitantes para identificar posibles interacciones.

7.2 Efectos de los Anticonceptivos Hormonales en Otros Fármacos

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, con lamotrigina). Consulte el prospecto de todos los fármacos utilizados de forma concomitante para obtener más información sobre las interacciones con anticonceptivos hormonales o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

NEXPLANON está contraindicado durante el embarazo porque no se necesita prevenir el embarazo en una mujer que ya está embarazada [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Los estudios epidemiológicos y los metanálisis no han demostrado que haya mayor riesgo de defectos congénitos genitales o no genitales (como anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades) tras la exposición materna a un anticonceptivo hormonal combinado (AHC) en dosis bajas antes de la concepción o durante las primeras fases del embarazo. No se observaron resultados del desarrollo adversos en ratas y conejas preñadas cuando se les administró etonogestrel durante la organogénesis en dosis aproximadas de 315 o 781 veces más que la dosis humana anticipada (60 µg/día) (consulte *Datos*).

Se debe extraer NEXPLANON si se decide llevar a término un embarazo.

Datos

Datos en Animales

Se han llevado a cabo estudios teratológicos en ratas y en conejas con administración oral de dosis hasta 315 y 781 veces más altas que la dosis de etonogestrel utilizada en seres humanos (en función de la superficie del cuerpo), y estos no han revelado evidencias de daño fetal por exposición al etonogestrel.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

La leche humana contiene pequeñas cantidades de esferoides anticonceptivos o metabolitos, incluido el etonogestrel. No se han observado efectos adversos significativos en la producción o la calidad de leche materna, ni en el desarrollo físico y psicomotor de los lactantes (consulte *Datos*).

Los anticonceptivos hormonales, incluido etonogestrel, pueden reducir la producción de leche en las madres en período de lactancia. Es menos probable que esto ocurra una vez que la lactancia esté bien establecida; sin embargo, puede suceder en algún momento en algunas mujeres. Cuando sea posible, oriente a las madres en período de lactancia en cuanto a opciones anticonceptivas hormonales y no hormonales, ya que es posible que los esferoides no sean la primera opción para ellas. Deben considerarse los beneficios del amamantamiento para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de tener el implante NEXPLANON y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado provocado por NEXPLANON o la afeción materna subyacente.

Datos

La cantidad de etonogestrel transferida a la leche materna se midió en 38 mujeres en período de lactancia que comenzaron a utilizar IMPLANON durante las semanas cuatro a ocho después del parto. En este estudio, Implanon se comparó con otro anticonceptivo, no hubo aleatorización, y los datos se consideraron de observación y exploratorios; por consiguiente, no se pudieron establecer comparaciones. Según los hallazgos de este estudio, durante los primeros meses tras la inserción de IMPLANON, cuando los niveles de etonogestrel en la sangre materna son los más altos, el bebé puede ingerir alrededor de 100 ng de etonogestrel al día, con una media de ingestión diaria de 658 mL de leche. En función de una ingestión diaria de leche de 150 ml/kg, la dosis media diaria de etonogestrel que el bebé ha consumido un mes después de la inserción de IMPLANON es de aproximadamente 2.2 % de la dosis materna diaria ajustada por peso; es decir, alrededor de 0.2 % de la dosis diaria materna absoluta estimada. No se observaron reacciones adversas en los lactantes expuestos a etonogestrel a través de la leche materna. No se detectaron efectos adversos en la producción o calidad de la leche materna.

8.4 Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de NEXPLANON en mujeres en edad reproductiva. Según se prevé, la seguridad y la eficacia de NEXPLANON serán las mismas en las adolescentes pospúberes. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos en mujeres menores de 18 años de edad. El uso de este producto no está indicado antes de la menarquia.

8.5 Uso Geriátrico

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

8.6 Insuficiencia Hepática

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la disposición de NEXPLANON. El uso de NEXPLANON está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática activa [*consulte Contraindicaciones (4)*].

8.7 Mujeres con Sobrepeso

No se ha definido la eficacia del implante de etonogestrel en mujeres que pesaban más del 130 % de su peso corporal ideal porque no se estudió a estas mujeres en los ensayos clínicos. Las concentraciones séricas de etonogestrel están inversamente relacionadas con el peso corporal y disminuyen con el tiempo tras la inserción del implante. Por lo tanto, es posible que NEXPLANON sea menos eficaz en las mujeres con sobrepeso, especialmente si hay otros factores que reduzcan las concentraciones séricas de etonogestrel, como el uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas.

10 SOBREDOSIS

Es posible que se produzca una sobredosis si se inserta más de un implante. Si sospecha de una sobredosis, deberá extraerse el implante.

11 DESCRIPCIÓN

NEXPLANON es un implante radiopaco de progestina sola blando y flexible, cargado previamente en un aplicador estéril desechable para uso subdérmico. El implante es de color blanco/blanquecino, no es biodegradable y mide 4 cm de longitud con un diámetro de 2 mm (consulte la Figura 19). Cada implante consiste en un centro copolímero de etileno acetato de vinilo (EVA, por sus siglas en inglés) (28 % acetato de vinilo, 43 mg), que contiene 68 mg de la progestina sintética etonogestrel, sulfato de bario ((15 mg), ingrediente radiopaco) y estearato de magnesio (0.1 mg), cubierto por una capa copolímera de EVA. Una vez insertado de manera subdérmica, la tasa de liberación es de 60 a 70 µg/día en las semanas 5 a 6, y disminuye aproximadamente de 35 a 45 µg/día al final del primer año, de 30 a 40 µg/día al final del segundo año, y de 25 a 30 µg/día al final del tercer año. NEXPLANON es un anticonceptivo de progestina sola y no contiene estrógeno. NEXPLANON no contiene látex.

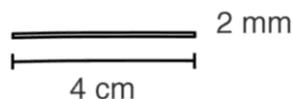


Figura 19 (no es a escala)

Etonogestrel [13-Etil-17-hidroxi-11-metileno-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona], estructuralmente derivado de 19-nortestosterona, es el metabolito sintético biológicamente activo de la progestina sintética desogestrel. Tiene un peso molecular de 324.46 y la siguiente fórmula estructural (Figura 20).

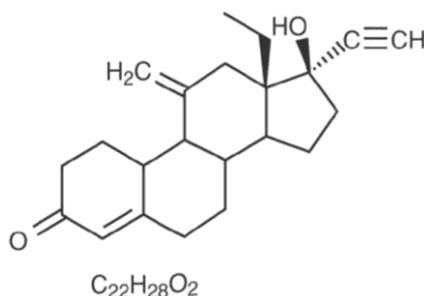


Figura 20

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El efecto anticonceptivo de NEXPLANON se logra por la supresión de la ovulación, aumento de la viscosidad del moco cervical y alteraciones del endometrio.

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones de exposición-respuesta de NEXPLANON.

12.3 Farmacocinética

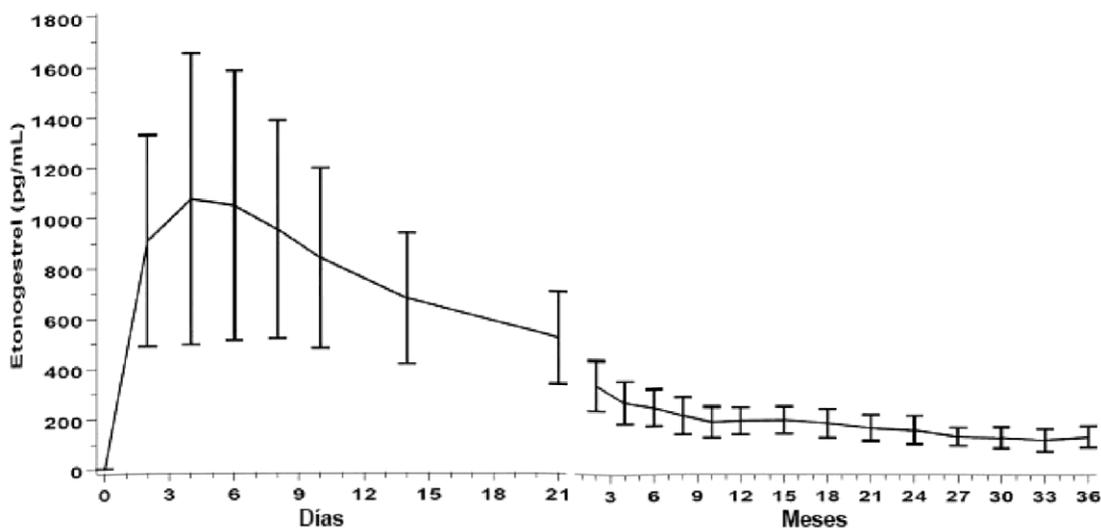
Absorción

Tras la inserción subdérmica del implante, el etonogestrel se libera en la circulación y se encuentra aproximadamente 100 % biodisponible.

En un ensayo clínico de tres años, NEXPLANON y el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON) obtuvieron una exposición sistémica comparable al etonogestrel. En el caso de NEXPLANON, las medias (desviación estándar [SD]) de las concentraciones séricas máximas de etonogestrel fueron de 1200 (\pm 604) pg/mL y se alcanzaron durante las primeras dos semanas después de la inserción ($n = 50$). La concentración sérica de etonogestrel media (\pm SD) disminuyó gradualmente con el tiempo y se redujo a 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 ($n = 32$). En el caso del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), las medias (\pm SD) de las concentraciones séricas máximas de etonogestrel fueron de 1145 (\pm 577) pg/mL y se alcanzaron durante las primeras dos semanas después de la inserción ($n = 53$). La concentración sérica de etonogestrel media (\pm SD) disminuyó gradualmente con el tiempo y se redujo a 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 ($n = 30$).

En la Figura 21, se muestra el perfil farmacocinético de NEXPLANON.

Figura 21: Perfil medio (\pm SD) de Concentración Sérica-Tiempo de Etonogestrel Después de la Inserción de NEXPLANON durante 3 Años de Uso



Distribución

El volumen de distribución aparente es en promedio de alrededor de 201 L. El etonogestrel se une aproximadamente en 32 % a las globulinas de unión a hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y se une en 66 % a la albúmina sanguínea.

Metabolismo

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

Excreción

La semivida de eliminación del etonogestrel es de aproximadamente 25 horas. La excreción del etonogestrel y sus metabolitos, sea como esferoides libres o como conjugados, se lleva a cabo principalmente por la orina y, en menor grado, por las heces. Tras la extracción del implante, las concentraciones de etonogestrel disminuyen en una semana por debajo de la sensibilidad del análisis.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de 24 meses sobre la carcinogenicidad en ratas con implantes subdérmicos que liberaban 10 y 20 mcg de etonogestrel por día (igual a aproximadamente 1.8 a 3.6 veces la exposición sistémica de equilibrio estacionario en mujeres que utilizan NEXPLANON), no se observó ningún potencial cancerígeno relacionado con el fármaco. Etonogestrel resultó no genotóxico en el análisis *in vitro* de mutación inversa en *Salmonella*/Ames, el ensayo sobre aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino y en la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón. La fertilidad de las ratas se recuperó tras la interrupción del tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Embarazo

En ensayos clínicos de hasta 3 años de duración en 923 pacientes, de 18 a 40 años de edad en el momento del ingreso, y con 1756 años-mujer de uso del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), las exposiciones totales, expresadas como equivalentes por ciclo de 28 días por año de estudio, fueron:

Año 1: 10,866 ciclos

Año 2: 8,581 ciclos

Año 3: 3,442 ciclos

Los ensayos clínicos excluyeron a las mujeres que:

- Pesaban más de 130 % de su peso corporal ideal
- Tomaban de forma crónica medicamentos inductores de enzimas hepáticas

En el subgrupo de mujeres de 18 a 35 años de edad en el momento del ingreso, se informaron 6 embarazos durante 20,648 ciclos de uso. Hubo dos embarazos en cada uno de los años 1, 2 y 3. Es probable que cada concepción haya ocurrido poco antes de la extracción del implante de etonogestrel no radiopaco o dentro de las 2 semanas posteriores a esta. Con estos 6 embarazos, el índice acumulativo de Pearl fue de 0.38 embarazos por cada 100 años-mujer de uso.

14.2 Regreso a la Ovulación

En ensayos clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los niveles de etonogestrel en sangre disminuyeron por debajo de la sensibilidad del análisis en una semana después de la extracción del implante. Además, se detectaron embarazos a partir de apenas 7 a 14 días después de la extracción. Por lo tanto, la mujer debe reiniciar la anticoncepción inmediatamente después de la extracción del implante si desea continuar previniendo el embarazo.

14.3 Características de la Inserción y Extracción del Implante

De un total de 301 inserciones del implante NEXPLANON en un ensayo clínico, el tiempo de inserción medio (desde la extracción del capuchón de protección del aplicador hasta la retracción de la aguja del brazo) fue de 27.9 ± 29.3 segundos. Tras la inserción, 300 de los 301 (99.7 %) implantes NEXPLANON eran palpables. El único implante no palpable se insertó sin seguir las instrucciones.

En 112 de un total de 114 (98.2 %) sujetos en 2 ensayos clínicos que tuvieron a su disposición datos sobre la inserción y la extracción, los implantes NEXPLANON fueron claramente visibles en una radiografía bidimensional después de la inserción. Los dos implantes que no eran claramente visibles después de la inserción fueron claramente visibles en una radiografía bidimensional antes de la extracción.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La presentación de NEXPLANON es la siguiente:

NDC 78206-145-01

Un envase de NEXPLANON consiste en un solo implante que contiene 68 mg de etonogestrel, 15 mg de sulfato de bario y 0.1 mg de estearato de magnesio; mide 4 cm de longitud y 2 mm de diámetro y está cargado previamente en la aguja de un aplicador desechable. El aplicador estéril que contiene el implante viene empacado en un blíster.

16.2 Almacenamiento y Manipulación

NEXPLANON (etonogestrel implant) radiopaco se debe almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten cambios de temperatura de entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) [consulte la Temperatura Ambiente Controlada según la USP (Farmacopea de los Estados Unidos)]. No almacene NEXPLANON a temperaturas superiores a 30 °C (86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LA PACIENTE

Recomiende al paciente leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para pacientes).

- Informe a las mujeres sobre el procedimiento de inserción y de extracción del implante NEXPLANON. Proporcione a la mujer una copia del Prospecto para la paciente y asegúrese de que entienda la información que contiene antes de la inserción y la extracción.
- Indique a las mujeres que deben comunicarse de inmediato con su profesional de atención médica si en algún momento no pueden palpar el implante.
- Informe a las mujeres que NEXPLANON no protege contra la infección por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual
- Informe a las mujeres que el uso de NEXPLANON podría asociarse a cambios en los patrones normales de sangrado menstrual para que sepan qué esperar.
- Información sobre la seguridad de MRI: NEXPLANON es seguro para MRI.

Fabricado para: Organon USA LLC, una subsidiaria de
 ORGANON & CO;
Jersey City, NJ 07302, EE. UU.

Fabricado por: N.V. Organon, Oss, Países Bajos, una subsidiaria de Organon & Co., Jersey City, NJ 07302, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2023 Grupo de empresas Organon. Todos los derechos reservados.

uspi-og8415-iptx-2309r002

US-XPL-117002