

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 la información de prescripción completa para NEXPLANON.

NEXPLANON® (etonogestrel implant)

Radiopaque

Subdermal Use Only

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2001

-----CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES-----

Dosificación y administración (2) -----	10/2018
Inserción de NEXPLANON (2.2)-----	10/2018
Extracción de NEXPLANON(2.3)-----	10/2018
Reemplazo de NEXPLANON (2.4)-----	10/2018
Advertencias y precauciones	
Complicaciones en la inserción y la extracción (5.1)-----	10/2018

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

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

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

Insertar un NEXPLANON de manera subdérmica justo debajo de la piel en el lado interno de la parte superior del brazo no dominante. NEXPLANON se debe extraer antes del final del tercer año. (2)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS 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)
- Antecedentes actuales o pasados de trombosis o trastornos tromboembólicos. (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: Puede presentarse dolor, parestesia, sangrado, hematomas, formación de cicatrices o infección. (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: 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. (5.3)
- Eventos trombóticos 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 en el metabolismo de carbohidratos y lípidos: Las mujeres con prediabetes o diabetes que utilizan NEXPLANON deben ser controladas. (5.11)

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

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) informadas en ensayos clínicos fueron: cambio en el patrón de sangrado menstrual, dolor de cabeza, vaginitis, aumento de peso, acné, dolor en los senos, dolor abdominal y faringitis. (6.1)

Para informar una SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

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

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

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

- Embarazos: Suspenda si 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 la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.

Revisado: 10/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

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 NEXPLANON
- 2.4 Reemplazo de NEXPLANON

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Complicaciones en la inserción y la extracción
- 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 seno y órganos reproductivos
- 5.7 Enfermedad hepática
- 5.8 Aumento de peso
- 5.9 Presión arterial elevada
- 5.10 Enfermedad vesicular
- 5.11 Efectos en el metabolismo 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 Implante roto o doblado *in situ*

5.17 Monitoreo

5.18 Interacciones de las pruebas de laboratorios farmacéuticos

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 y 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 MANEJO

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL 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 el 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 proveedores de atención médica deben recibir instrucciones y capacitación antes de insertar y/o extraer NEXPLANON.

Un solo implante de NEXPLANON se inserta de manera subdérmica justo debajo de la piel en el lado interno de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción se encuentra por encima del músculo tríceps a alrededor de 8 a 10 cm (de 3 a 4 pulgadas) del epicóndilo interno del húmero y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) detrás del surco entre los músculos bíceps y tríceps. En esta ubicación se intenta evitar los nervios y vasos sanguíneos grandes que se encuentran en el surco y alrededor de este (consulte las Figuras 2a, 2b y 2c). Si un implante se inserta a nivel más profundo que de manera subdérmica (inserción profunda), es posible que dicho implante no pueda palparse y la ubicación o extracción puede ser difícil o imposible [consulte *Dosificación y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

NEXPLANON debe insertarse antes de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. NEXPLANON es un método anticonceptivo de acción prolongada (hasta 3 años), reversible y hormonal. El implante debe extraerse al completarse el 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 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:

Si no se usó ningún anticonceptivo hormonal en el último mes NEXPLANON debe insertarse entre el día 1 (primer día de sangrado menstrual) y el día 5 del ciclo menstrual, aunque la mujer continúe con su período menstrual.

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 debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.

- Cambio del método anticonceptivo a NEXPLANON

Combinación de anticonceptivos hormonales:

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

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 debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.

Anticonceptivos de progestina sola:

Existen varios tipos de métodos anticonceptivos de progestina sola. NEXPLANON debe insertarse de la siguiente manera:

- Anticonceptivos inyectables: Inserte NEXPLANON el día en que debe colocarse la próxima inyección.
- Minipíldora: Una mujer puede cambiar a NEXPLANON cualquier día del mes. NEXPLANON debe insertarse dentro de las 24 horas después de tomar el último comprimido.
- Implante anticonceptivo o sistema intrauterino (IUS, por sus siglas en inglés): Inserte NEXPLANON el mismo día en el que se extrae el implante anticonceptivo o IUS previo.

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 debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.

- Después de un aborto o aborto espontáneo

- Primer trimestre: NEXPLANON debe insertarse dentro de los 5 días posteriores al aborto o aborto espontáneo ocurrido durante el primer trimestre.
- Segundo trimestre: Inserte NEXPLANON entre 21 y 28 días después de un aborto o aborto espontáneo ocurrido 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 debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.

- Posparto

- Sin lactancia: 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 debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.
- Con lactancia: NEXPLANON no debe insertarse hasta después de la cuarta semana de posparto. Se debe aconsejar a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo.

2.2 Inserción de NEXPLANON

La base del uso y posterior extracción exitosos de NEXPLANON es una inserción subdérmica correcta y cuidadosa de un solo implante con forma de varilla conforme con las instrucciones. Tanto el proveedor de atención médica como la mujer deben ser capaces de palpar el implante debajo de la piel después de la colocación.

Todos los proveedores de atención médica que inserten o extraigan NEXPLANON deben recibir instrucciones y capacitación antes de realizar la inserción o extracción del implante.

Preparación

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

Llame al Centro de Servicios Nacionales de Merck al 1-877-888-4231 si tiene preguntas. Hay videos disponibles en línea que demuestran la inserción y extracción para proveedores de atención médica capacitados (www.nexplanontraining.com).

Antes de la inserción de NEXPLANON, el proveedor de atención médica debe confirmar lo siguiente:

- La mujer no está embarazada ni presenta ninguna otra contraindicación respecto del uso de NEXPLANON [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- Se han revisado los antecedentes médicos de la mujer y se le ha realizado un examen físico, incluido un examen ginecológico.
- La mujer entiende los beneficios y los riesgos de NEXPLANON.
- La mujer ha recibido una copia del prospecto para la paciente incluido en el envase.
- La mujer ha revisado y completado el formulario de consentimiento que se guardará con su historia clínica.
- La mujer no es alérgica a los antisépticos ni los anestésicos que se utilizarán durante la inserción.

Inserte NEXPLANON en condiciones asépticas.

Para la inserción del implante, es necesario el siguiente equipo:

- Una camilla 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 presión

Procedimiento de inserción

Para asegurarse de que el implante esté insertado justo debajo de la piel, el proveedor de atención médica debe ubicarse de manera que pueda ver el avance de la aguja observando el aplicador desde el costado y no desde arriba del brazo. Desde el costado, puede verse claramente el lugar de la inserción y el movimiento de la aguja justo debajo de la piel.

Con fines ilustrativos, las figuras muestran el lado interno del brazo izquierdo.

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



Figura 1

Paso 2. Identifique el lugar de la inserción, que es el lado interno de la parte superior del brazo no dominante. El lugar de inserción está por encima del músculo tríceps a alrededor de 8 a



10 cm (de 3 a 4 pulgadas) del epicóndilo interno del húmero y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) detrás del surco entre los músculos bíceps y tríceps (Figuras 2a, 2b y 2c). En esta ubicación se evitan los nervios y vasos sanguíneos grandes que se encuentran en el surco y alrededor de este. Si no es posible insertar el implante en esta ubicación (p. ej., en una mujer con brazos delgados), debe insertarse atrás del surco, lo más lejos posible. [*Consulte Advertencias y precauciones (5.1).*]

Paso 3. Realice dos marcas con un marcador quirúrgico: primero, señale el lugar donde se insertará el implante de etonogestrel, y segundo, haga otra marca a 5 centímetros (2 pulgadas) de manera proximal (hacia el hombro) a la primera (Figura 2a y 2b). Esta segunda marca (marca guía) luego servirá de guía durante la inserción.

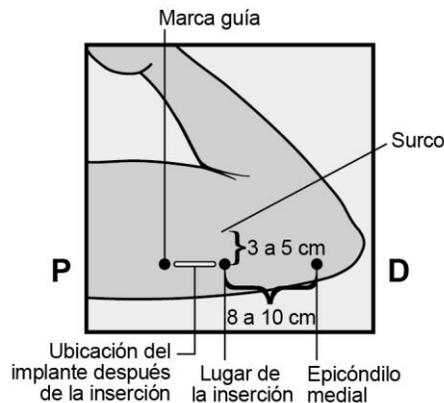


Figura 2a
P - Proximal (hacia el hombro)
D - Distal (hacia el codo)

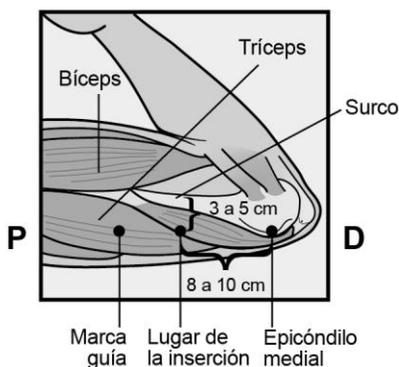


Figura 2b

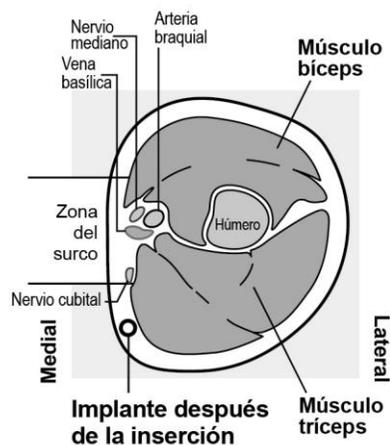


Figura 2c: Corte transversal de la parte superior del brazo izquierdo, vista desde el codo

Paso 4. Después de marcar el brazo, verifique que el lugar esté en la ubicación correcta en el lado interno del brazo.

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

Paso 6. Anestésie el área de inserción (por ejemplo, con un aerosol anestésico o una inyección de 2 ml de 1 % de lidocaína debajo de la piel a lo largo del túnel de inserción planeado).

Paso 7. Extraiga del blíster el aplicador estéril desechable de NEXPLANON cargado previamente que contiene el implante. El aplicador no debe utilizarse si se tiene dudas respecto de su esterilidad.

Paso 8. Sujete el aplicador por encima de la aguja en el área de la superficie con textura. Extraiga el capuchón de protección transparente deslizando horizontalmente en la dirección de la flecha y sepárelo de la aguja (Figura 3). Si el capuchón no sale fácilmente, el aplicador no debe utilizarse. Debe poder ver el implante de color blanco si mira hacia la punta de la aguja. **No toque el deslizador morado hasta que haya insertado completamente la aguja de manera subdérmica, ya que si lo hace, la aguja se retraerá y el implante se liberará del aplicador antes de tiempo.**

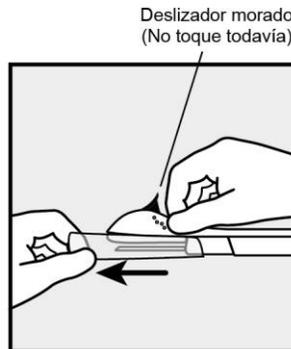


Figura 3

Paso 9. Con la mano que tiene libre, estire la piel alrededor del lugar de la inserción hacia el codo (Figura 4).

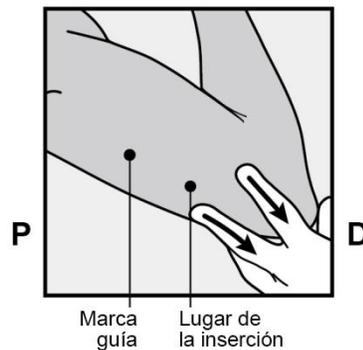


Figura 4

Paso 10. **El implante debe insertarse de manera subdérmica justo debajo de la piel.**
[consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]

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

Paso 11. Puncie la punta de la aguja sobre la piel a un ángulo de poco menos de 30° (Figura 5a).

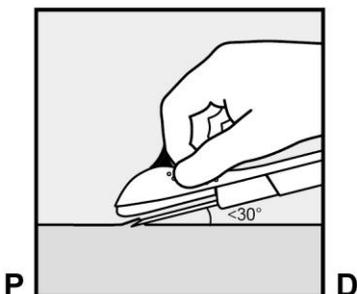


Figura 5a



Paso 12. Inserte la aguja hasta que el bisel (la abertura oblicua de la punta) quede justo debajo de la piel (no más profundo) (Figura 5b). Si inserta la aguja más allá del bisel, retírela hasta que solo quede el bisel debajo de la piel.

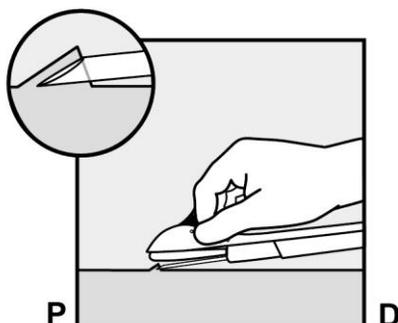


Figura 5b

Paso 13. Baje el aplicador a una posición casi horizontal. Para facilitar la colocación subdérmica, levante la piel con la aguja cuando deslice la aguja 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 manera adecuada.**

Si la punta de la aguja se sale de la piel antes de que la aguja esté completamente insertada, es necesario retirar la aguja y volverla a ajustar a la posición subdérmica antes de completar el procedimiento de inserción.

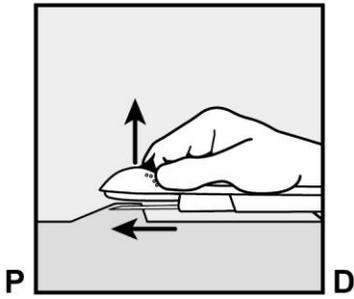


Figura 6

Paso 14. Mantenga el aplicador en la misma posición con la aguja insertada por completo (Figura 7). Si es necesario, puede usar la mano que tiene libre para darle estabilidad al aplicador. Empuje el deslizador morado levemente hacia abajo para desbloquearlo (Figura 8a). Mueva el deslizador completamente hacia atrás hasta que se detenga. **No mueva el aplicador mientras mueve el deslizador morado** (Figura 8b). Ahora, el implante está en su posición subdérmica final y la aguja está bloqueada dentro del cuerpo del aplicador. Ya se puede retirar el aplicador (Figura 8c).

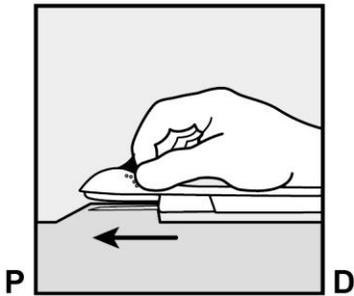


Figura 7

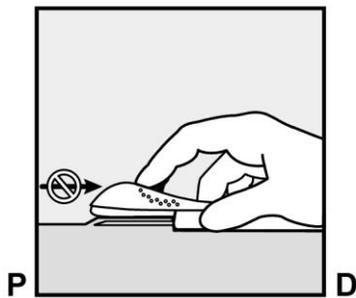


Figura 8a

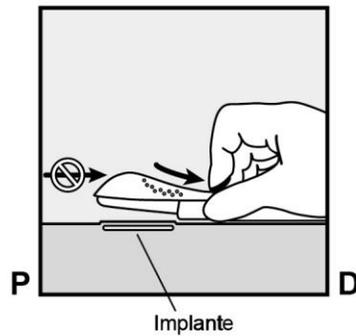


Figura 8b

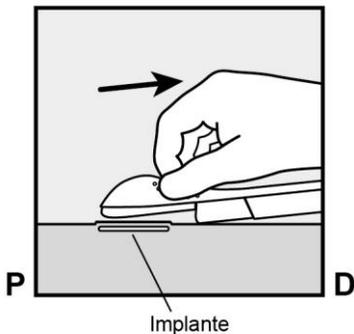


Figura 8c

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 que se detenga, el implante no se insertará de manera adecuada y puede sobresalir del lugar de la inserción.

Si el implante sobresale del lugar de la inserción, extraiga el implante y realice un nuevo procedimiento en el mismo lugar de la inserción con un aplicador nuevo. **No empuje el implante que sobresale hacia adentro de la incisión.**

Paso 15. Coloque un vendaje adhesivo pequeño sobre el lugar de la inserción.

Paso 16. **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 poder confirmar la presencia de la varilla de 4 cm (Figura 9). Consulte “Si no se puede palpar la varilla después de la inserción” a continuación.

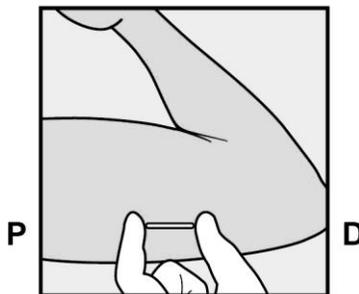


Figura 9

Paso 17. Pida a la mujer que palpe el implante.

Paso 18. Aplique un vendaje de presión con gasa estéril para minimizar la formación de hematomas. La mujer podrá quitarse el vendaje de presión en 24 horas y el vendaje adhesivo pequeño colocado sobre el lugar de la inserción después de 3 a 5 días.

Paso 19. Complete la TARJETA DE USUARIO y entréguesela a la mujer para que la guarde. Además, complete la ETIQUETA DE HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE y adjúntela a los registros médicos de la mujer.

Paso 20. El aplicador sirve para un solo uso únicamente y debe desecharse de acuerdo con las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en cuanto a la manipulación de residuos peligrosos.

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

Si no puede sentir el implante o tiene dudas respecto de su presencia, es posible que el implante no se haya insertado o puede que se haya insertado de una manera profunda:

- 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 ubicación son la radiografía bidimensional y la tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés). Se puede utilizar una exploración por ultrasonido (USS, por sus siglas en inglés) con un transductor lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Si estos métodos fallan, llame al Centro de Servicios Nacionales de Merck al 1-877-888-4231 para obtener información sobre el procedimiento para medir los niveles de etonogestrel en la sangre, que se pueden usar para verificar la presencia del implante.

Hasta que se haya verificado la presencia del implante, se debe aconsejar a la mujer que utilice un método anticonceptivo no hormonal, como condones.

Los implantes colocados de manera profunda deben localizarse y extraerse lo antes posible para evitar la posibilidad de migración a otros sitios del cuerpo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.3 Extracción de NEXPLANON

Preparación



La extracción del implante debe ser realizada en condiciones asépticas por un proveedor de atención médica que esté familiarizado con la técnica de extracción. **Si no está familiarizado con la técnica de extracción, llame al 1-877-888-4231 para obtener más información.**

Antes de iniciar el procedimiento de extracción, el proveedor de atención médica debe evaluar la ubicación del implante y leer cuidadosamente las instrucciones para la extracción. Debe palparse el implante para verificar la ubicación exacta de este en el brazo. Si el implante no es palpable, consulte la Tarjeta de Usuario o los registros médicos para verificar qué brazo contiene el implante. Si el implante no se puede palpar, es posible que esté ubicado muy profundamente o que haya migrado. Tenga en cuenta que puede estar cerca de vasos y nervios. La extracción de un implante no palpable debe ser realizada únicamente por un proveedor de atención médica con experiencia en la extracción de implantes profundos y familiarizado con la localización del implante y la anatomía del brazo. Para obtener más información, llame al 1-877-888-4231. [*Consulte Ubicación y extracción de un implante que no se puede palpar a continuación*].

Procedimiento para extraer un implante que se puede palpar

Antes de la extracción del implante, el proveedor de atención médica debe confirmar lo siguiente:

- La mujer no es alérgica a los antisépticos ni a los anestésicos que se utilizarán.

Para la extracción del implante, es necesario el siguiente equipo:

- Una camilla para que la mujer se acueste
- Paños quirúrgicos estériles, guantes estériles, solución antiséptica, marcador quirúrgico
- Anestésico local, agujas y jeringa
- Bisturí estéril, pinza (mosquito recta y curva)

- Cierre cutáneo, gasa estéril y vendaje de presión

Procedimiento de extracción

Con fines ilustrativos, las figuras muestran la parte interna del brazo izquierdo.

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

Paso 2. Palpe el lugar para localizar el implante. Empuje el extremo del implante lo más cerca posible del hombro (Figura 10) para estabilizarlo. Aparecerá un bulto que indica la punta del implante que está más cerca del codo. Si la punta no se abre, la extracción del implante puede ser más difícil y debe ser realizada por proveedores con experiencia en la extracción de los implantes más profundos. Para obtener más información, llame al 1-877-888-4231.

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

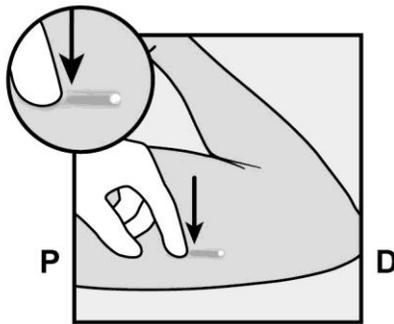


Figura 10

P - Proximal (hacia el hombro)

D - Distal (hacia el codo)

Paso 3. Limpie el lugar con una solución antiséptica.

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

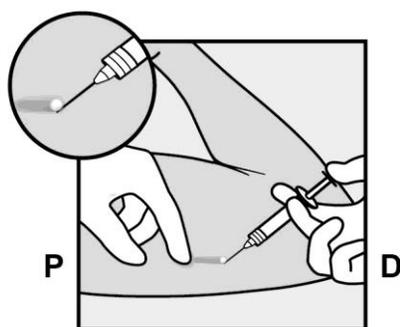


Figura 11

Paso 5. Empuje el extremo del implante lo más cerca posible del hombro (Figura 12) para estabilizarlo durante todo el procedimiento. Comenzando con 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.

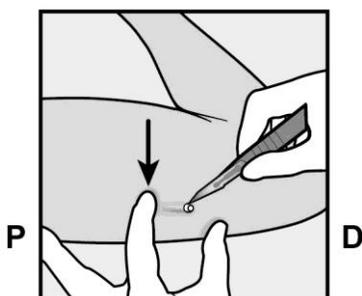


Figura 12

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 pinzas y, si es posible, extráigalo (Figura 13). Si es necesario, quite suavemente el tejido adherido a la punta del implante mediante una disección roma. Si la punta del implante no aparece luego de la disección roma, realice una incisión en la capa de tejido y luego extraiga el implante con la pinza (Figuras 14 y 15).

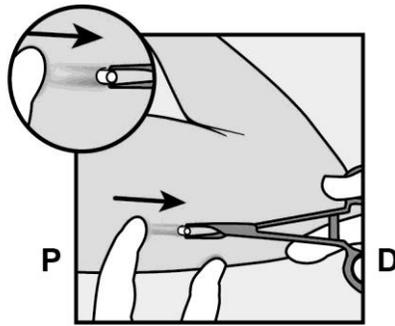


Figura 13

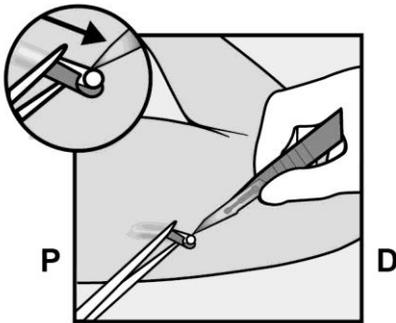


Figura 14

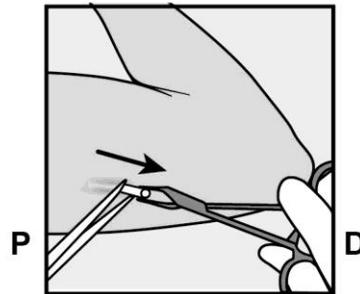


Figura 15

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

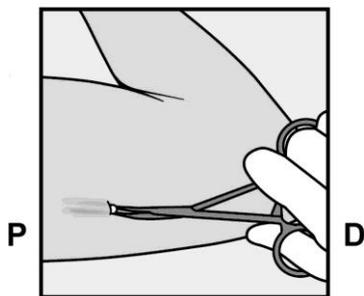


Figura 16

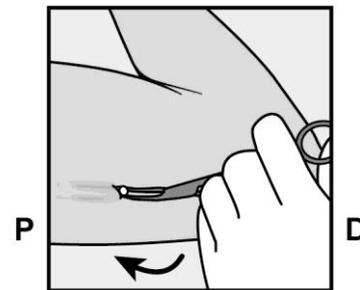


Figura 17



Paso 8. Con otra pinza, diseccione cuidadosamente el tejido alrededor del implante y sujete el implante (Figura 18). Entonces podrá extraerlo. **Si el implante no se puede sujetar, detenga el procedimiento y refiera a la mujer a un proveedor de atención médica con experiencia en extracciones complejas o llame al 1-877-888-4231.**

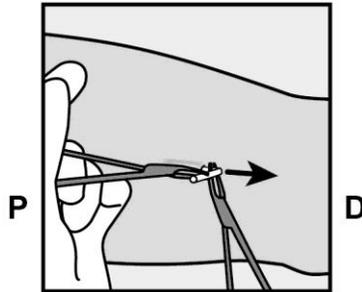


Figura 18

Paso 9. Mida el implante, cuya longitud es de 4 cm, para confirmar que se ha extraído por completo. Se han generado informes de implantes rotos mientras se encontraban en el brazo de la paciente. En algunos casos, se ha informado dificultad para extraer el implante roto. Si 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 continuar utilizando NEXPLANON, puede insertarse un nuevo implante inmediatamente después de extraer el anterior mediante la misma incisión, siempre que el lugar esté en la ubicación correcta [*consulte la sección Dosificación y administración (2.4)*].

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

Paso 11. Aplique un vendaje de presión con gasa estéril para minimizar la formación de hematomas. La mujer puede quitarse el vendaje de presión en 24 horas y el cierre de heridas adhesivo estéril en 3 a 5 días.

Ubicación y extracción de un implante que no se puede palpar

Se han informado casos de migración 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 ha insertado de una manera profunda o ha migrado, es posible que no pueda palparse y, por lo tanto, es posible que se requieran procedimientos de diagnóstico por imágenes para su ubicación, como se describe más abajo.

Es necesario ubicar un implante no palpable antes de intentar una extracción. Debido a la naturaleza radiopaca del implante, los métodos adecuados para su ubicación incluyen la radiografía bidimensional y la tomografía computarizada (CT). Se puede utilizar una exploración por ultrasonido (USS) con un transductor lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o imágenes por resonancia magnética (MRI). Una vez que se localice el implante en el brazo, debe extraerlo un proveedor de atención médica con experiencia en la extracción de implantes profundos y familiarizado con la anatomía del brazo. 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 eventos de migración a la vasculatura pulmonar. Si el implante se ubica en el pecho, es

posible que se requieran procedimientos quirúrgicos o endovasculares para su extracción; se debe consultar a proveedores de atención médica que estén familiarizados con la anatomía del pecho.

Si en algún momento no se logra ubicar el implante con estos métodos de exploración, se puede utilizar una 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 1-877-888-4231.

Si el implante migra 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 realizarse con precaución para prevenir una lesión en las estructuras neurales o vasculares más profundas del brazo. La extracción de implantes no palpables e insertados profundamente debe ser realizada por proveedores de atención médica que estén familiarizados con la anatomía del brazo y la extracción de implantes insertados profundamente.

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

2.4 Reemplazo de NEXPLANON

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

El nuevo implante puede insertarse en el mismo brazo y a través de la misma incisión de la cual se extrajo el implante anterior, siempre que el lugar esté en la ubicación correcta [*consulte Dosificación y administración (2.2)*]. Si se utiliza la misma incisión para insertar un implante nuevo, anestesia el lugar de la inserción [por ejemplo, con 2 ml de lidocaína (1 %)] con una aplicación justo debajo de la piel a lo largo del “canal de inserción”.

Siga los pasos subsiguientes de las instrucciones de inserción [*consulte la sección Posología y administración (2.2)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Un solo implante de copolímero blanco/blanquecino, blando, radiopaco, flexible, de etileno acetato de vinilo (EVA, por sus siglas en inglés), de 4 cm de longitud y de 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 que tienen:

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

5.1 Complicaciones en la inserción y la extracción

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 NEXPLANON pase inadvertida a menos que se palpe inmediatamente después de la inserción. Una mala inserción del implante que no se detecte podría tener como consecuencia un embarazo no deseado. Se pueden presentar complicaciones relacionadas con los procedimientos de inserción y extracción, como dolor, parestesia, sangrado, hematomas, formación de cicatrices o infección.

Si se inserta NEXPLANON de una manera profunda (de modo intramuscular o en las fascias), puede producirse una lesión neural o vascular. Para reducir el riesgo de una lesión neural o vascular, NEXPLANON debe insertarse de manera subdérmica justo debajo de la piel en el lado interno de la parte superior del brazo no dominante, por encima del músculo tríceps, a alrededor de 8 a 10 cm (de 3 a 4 pulgadas) del epicóndilo interno del húmero y a 3 a 5 cm (1.25 a 2 pulgadas) detrás del surco entre los músculos bíceps y tríceps. En esta ubicación se evitan los nervios y vasos sanguíneos grandes que se encuentran en el surco y alrededor de este. Las inserciones profundas de NEXPLANON se han asociado con parestesia (debido a una lesión neural), migración del implante (debido a una inserción intramuscular o en las fascias) y con inserción intravascular. Si se produce una infección en el lugar de la inserción, inicie el tratamiento adecuado. Si la infección persiste, debe extraerse el implante. Las inserciones incompletas o las infecciones pueden provocar la expulsión.

La extracción del implante puede resultar difícil o imposible cuando el implante no se inserta correctamente, se inserta de una manera demasiado profunda, no es palpable, se encapsula en el tejido fibroso o migra.

Se han generado informes de migración del implante dentro del brazo desde el lugar de la inserción, que pueden estar relacionados con inserciones profundas. También se han generado informes posteriores a la comercialización de implantes ubicados dentro de los vasos del brazo y la arteria pulmonar, que pueden estar relacionados con inserciones profundas o inserciones intravasculares. En los casos en los que el implante ha migrado a la arteria pulmonar, es posible que se requieran procedimientos endovasculares o quirúrgicos para su extracción.

Si en algún momento el implante no puede palparse, debe ser ubicado y se recomienda su extracción.

Se recomienda especialmente evitar la cirugía exploratoria si no se conoce la ubicación exacta del implante. La extracción de los implantes insertados profundamente debe llevarse a cabo con cuidado para prevenir una lesión en las estructuras neurales o vasculares más profundas del brazo, y debe ser realizada por proveedores de atención médica que estén familiarizados con la anatomía del brazo. Si el implante se ubica en el pecho, se debe consultar a proveedores de atención médica que estén familiarizados con la anatomía del pecho. La imposibilidad de extraer el implante puede provocar la continuación de los efectos del etonogestrel, como fertilidad comprometida, embarazo ectópico, o persistencia o aparición de un evento adverso relacionado con el fármaco.

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 de sangrado (ausente, menor, más frecuente o continuo), la intensidad (menor o mayor) o la duración. En ensayos clínicos del implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON), los patrones de sangrado oscilaron entre amenorrea (1 de cada 5 mujeres) y/o sangrado frecuente o prolongado (1 de cada 5 mujeres). El patrón de sangrado presentado en los tres primeros meses de uso de NEXPLANON predice en términos generales el patrón de sangrado futuro en muchas mujeres. Se debe asesorar a las mujeres acerca de los cambios del patrón de sangrado que podrían experimentar para que sepan qué esperar. Debe evaluarse el sangrado anormal según sea necesario para descartar afecciones patológicas o 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 único motivo más frecuente por el cual las mujeres abandonaron el

tratamiento, mientras que la amenorrea (0.3 %) fue el motivo menos frecuente. En estos estudios, las mujeres tuvieron un promedio de 17.7 días de sangrado o pérdidas vaginales cada 90 días (de acuerdo con 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 > 21 días de pérdidas vaginales o sangrado durante un intervalo de 90 días mientras utilizaban el implante de etonogestrel no radiopaco.

Tabla 1: Porcentajes de las pacientes con 0, 1 a 7, 8 a 21 o > 21 días de sangrado o pérdidas vaginales durante un intervalo de 90 días mientras utilizaban el implante de etonogestrel no radiopaco (IMPLANON)

Días totales 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 %
> 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 durante 2 años como máximo y 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	%†
Poco frecuentes	Menos de tres episodios de sangrado y/o pérdidas vaginales en 90 días (sin incluir amenorrea)	33.6
Amenorrea	Ausencia de sangrado y/o pérdidas vaginales en 90 días	22.2
Prolongados	Cualquier episodio de sangrado y/o pérdidas vaginales de más de 14 días de duración en 90 días	17.7
Frecuentes	Más de 5 episodios de sangrado y/o pérdidas vaginales en 90 días	6.7

* De acuerdo con 3315 registros de periodos 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 el caso de sangrado vaginal anormal no diagnosticado, persistente o recurrente, deben tomarse las medidas apropiadas para descartar un tumor maligno.

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 en las mujeres que utilizan NEXPLANON, un embarazo que ocurre en una mujer que utiliza NEXPLANON tiene más probabilidades de ser ectópico que un embarazo que ocurre en una mujer que no usa ningún método 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 riesgo mayor corresponde al etonogestrel solo. Sin embargo, se recomienda evaluar cuidadosamente a las mujeres con factores de riesgo que son conocidos por aumentar el 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. Se debe extraer NEXPLANON ante la aparición de una trombosis.

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

Realice evaluaciones para trombosis venosa retiniana de inmediato si hay pérdida de la visión, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares de la retina.

Considere la extracción del implante NEXPLANON en caso de inmovilidad a largo plazo 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. Generalmente, estos folículos agrandados desaparecen de manera espontánea. En raras ocasiones, podría necesitarse cirugía.

5.6 Carcinoma de seno y órganos reproductores

Las mujeres que tienen o tuvieron cáncer de seno no deben utilizar anticonceptivos hormonales porque el cáncer de seno podría ser sensible a las hormonas [*consulte la sección Contraindicaciones (4)*]. Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales combinados puede aumentar la incidencia de cáncer de seno; sin embargo, otros estudios no han confirmado esos hallazgos.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales combinados se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe una controversia sobre el alcance de estos hallazgos debido a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de seno o que desarrollan nódulos en los senos deben ser cuidadosamente monitoreadas.

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 los indicadores de la función hepática. Extraiga NEXPLANON ante la aparición de ictericia.

Los adenomas hepáticos están asociados al uso de anticonceptivos hormonales combinados. Una cifra estimativa del riesgo atribuible es 3.3 casos cada 100,000 en 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. Está contraindicado el uso de NEXPLANON en mujeres con enfermedad hepática activa o cáncer hepático [*consulte la sección 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 qué cantidad del aumento de peso se relaciona con el implante de etonogestrel no radiopaco. En los estudios, el 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 desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de NEXPLANON o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente a la terapia antihipertensora, debe extraerse el implante NEXPLANON.

5.10 Enfermedad vesicular

Los estudios sugieren un riesgo relativo levemente 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 en el metabolismo 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 controlar de cerca a las mujeres que reciben tratamiento para la hiperlipidemia si eligen utilizar NEXPLANON. Algunas progestinas pueden aumentar los niveles de la LDL (lipoproteína de baja densidad) y pueden 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 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 ensayo en una semana después de la extracción del implante. Además, se observó que los embarazos ocurren tan pronto como entre los 7 y 14 días después de la extracción. Por lo tanto, una mujer debe retomar un método anticonceptivo de inmediato después de la extracción del implante si desea continuar con la protección anticonceptiva.

5.14 Retención de líquidos

Los anticonceptivos hormonales pueden producir cierto grado de retención de líquidos. Deben prescribirse con precaución y solamente con un monitoreo cuidadoso en pacientes con afecciones que podrían 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 desarrollan cambios visuales o cambios en la tolerancia de los lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

5.16 Implante roto o doblado *in situ*

Se han generado informes de implantes rotos o doblados mientras se encontraban en el brazo de la paciente. Según 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)*].

5.17 Monitoreo

Una mujer que utiliza NEXPLANON debe visitar anualmente a su proveedor de atención médica para que le controle la presión arterial y para recibir más atención médica indicada.

5.18 Interacciones de las pruebas de laboratorios farmacéuticos

Puede haber una disminución de las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales durante los primeros seis meses después de la inserción de NEXPLANON seguida de una recuperación gradual. Al principio, puede haber una leve disminución en 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 analizan en otra parte del prospecto:

- Cambios en los patrones de sangrado menstrual [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)]
- Embarazos ectópicos [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.3)]
- Eventos trombóticos y otros eventos vasculares [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.4)]
- Enfermedad hepática [consulte la sección 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 en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos clínicos que incluyeron 942 mujeres evaluadas respecto de la seguridad, el cambio en los patrones de sangrado menstrual (menstruación irregular) fue la reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción 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 una tasa de interrupción de ≥ 1 %.

Tabla 3: Reacciones adversas que provocaron a la interrupción 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 "frecuentes", "abundantes", "prolongados", "pérdidas vaginales" y otros patrones de irregularidad en el sangrado.

†Entre sujetos estadounidenses (N = 330), el 6.1 % sufrió una inestabilidad emocional que provocó la interrupción.

‡Entre sujetos estadounidenses (N = 330), el 2.4 % sufrió una depresión que provocó la interrupción.

En la Tabla 4, se enumeran otras reacciones adversas que fueron informadas al menos por el 5 % de los sujetos participantes en ensayos clínicos con el implante de etonogestrel no radiopaco.

Tabla 4: Reacciones adversas frecuentes informadas por $\geq 5\%$ 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 los senos	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 la 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, informada durante y/o poco después de la inserción, que se produjo en el 3.3 % de las pacientes. 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

Durante el uso de IMPLANON y NEXPLANON posterior a su aprobación se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de población, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, flatulencias, vómitos.

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 del tracto urinario.

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

Trastornos nutricionales y del metabolismo: aumento del apetito.

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

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, migraña, somnolencia.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales: embarazo ectópico.

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

Trastornos renales y urinarios: disuria.

Trastornos del sistema reproductivo y los senos: secreción en los senos, agrandamiento de los senos, quiste de ovario, prurito genital, molestia vulvovaginal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, empeoramiento de angioedema y/o empeoramiento de angioedema hereditario, alopecia, cloasma, hipertrichosis, prurito, sarpullido, seborrea, urticaria.

Trastornos vasculares: rubor.

Las complicaciones informadas relacionadas con la inserción o extracción de implantes de etonogestrel incluyen las siguientes: formación de moretones, irritación local leve, dolor o picazón, fibrosis en el lugar del implante, parestesia o eventos similares a la parestesia, formación de cicatrices y absceso. Se informaron casos de expulsión o migración del implante, incluida la migración a la pared del pecho. En algunos casos, se han encontrado implantes dentro de la vasculatura, incluida la arteria pulmonar. En algunos casos de implantes que se encontraron dentro de la arteria pulmonar, se informó dolor en el pecho y/o disnea; otros casos se informaron como asintomáticos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Es posible que se requiera intervención quirúrgica cuando se extraiga el implante.

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 (HC, por sus siglas en inglés) y que reducen potencialmente la efectividad de los HC:

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

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

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de los HC:

La coadministración de determinados HC y de inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 como itraconazol, voriconazol, fluconazol, jugo de toronja o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluido etonogestrel.

Inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/virus de la hepatitis C (VHC):

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., nevirapina, efavirenz] o aumento [p. ej., etravirina]). Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

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

7.2 Efectos de los anticonceptivos hormonales en otros fármacos

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar al metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, 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 modificaciones en las enzimas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

NEXPLANON está contraindicado durante el embarazo porque no se necesita prevenir el embarazo en una mujer que ya está embarazada [*consulte Contraindicaciones (4)*]. En estudios epidemiológicos y metanálisis, no se ha demostrado un mayor riesgo de sufrir defectos de nacimiento genitales o no genitales (incluidos defectos de reducción de las extremidades y anomalías cardíacas) después de la exposición materna a CHC (anticonceptivo hormonal combinado) de dosis bajas antes de la concepción o al comienzo del embarazo. No se observaron resultados del desarrollo adversos en ratas y conejos preñados cuando se les administró etonogestrel durante la organogénesis en dosis aproximadas a 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 conejos usando una administración oral de hasta 315 y 781 veces más que la dosis de etonogestrel usada en seres humanos (según la superficie corporal), y no se ha revelado evidencia de daño fetal por la exposición al etonogestrel.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

La leche humana contiene pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos, incluido etonogestrel. No se han observado efectos adversos significativos en la producción o la calidad de leche materna, o 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 producirse en cualquier momento en algunas mujeres. Cuando sea posible, aconseje a las madres en período de lactancia las opciones hormonales y no hormonales de métodos anticonceptivos ya que es posible que los esteroides no sean la primera opción para estas pacientes. Deben considerarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir NEXPLANON y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado provocado por NEXPLANON o la afección 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. El estudio evaluó Implanon frente a otro anticonceptivo, no fue aleatorizado y los datos se consideraron de observación y exploratorios; por consiguiente, no se pudieron hacer comparaciones. En función de los hallazgos de este estudio, durante los primeros meses después de la inserción de

IMPLANON, cuando los niveles de etonogestrel en sangre son más altos en la madre, el bebé puede ingerir alrededor de 100 ng de etonogestrel por día según una ingestión diaria de leche de 658 ml, en promedio. Según la ingestión diaria de leche de 150 ml/kg, el promedio de dosis diaria de etonogestrel que el bebé ha consumido un mes después de la inserción de IMPLANON es aproximadamente un 2.2 % de la dosis diaria de la madre ajustada al peso o aproximadamente un 0.2 % de la dosis diaria absoluta estimada de la madre. 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 la calidad de la leche materna.

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de NEXPLANON en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la seguridad y la eficacia de NEXPLANON sean las mismas para adolescentes en la pospubertad. 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 menarca.

8.5 Uso geriátrico

Este producto no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años de edad 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. Está contraindicado el uso de NEXPLANON en mujeres con enfermedad hepática activa [consulte la sección 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 después de la inserción del implante. Por lo tanto, es posible que NEXPLANON sea menos eficaz en mujeres con sobrepeso, especialmente si hay otros factores que reducen 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. En caso de presunta sobredosis, debe 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), que contiene 68 mg de la progestina sintética etonogestrel, sulfato de bario (ingrediente radiopaco) y también puede contener estearato de magnesio, cubierto por una capa copolímera de EVA. Una vez que se inserta de manera subdérmica, la tasa de liberación es de 60 a 70 mcg/día en las semanas 5 a 6 y disminuye a aproximadamente 35 a 45 mcg/día al final del primer año, a aproximadamente 30 a 40 mcg/día al final del segundo año y a aproximadamente 25 a 30 mcg/día al final del tercer año. NEXPLANON es un anticonceptivo de progestina sola y no contiene estrógeno. NEXPLANON no contiene látex.

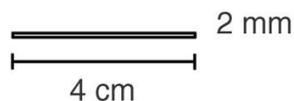


Figura 19 (No es a escala)

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).

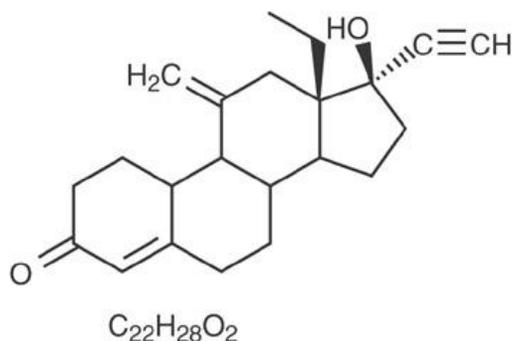


Figura 20

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de NEXPLANON se logra mediante la supresión de la ovulación, el aumento de la viscosidad del moco cervical y modificaciones en el endometrio.

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones exposición-respuesta de NEXPLANON.

12.3 Farmacocinética

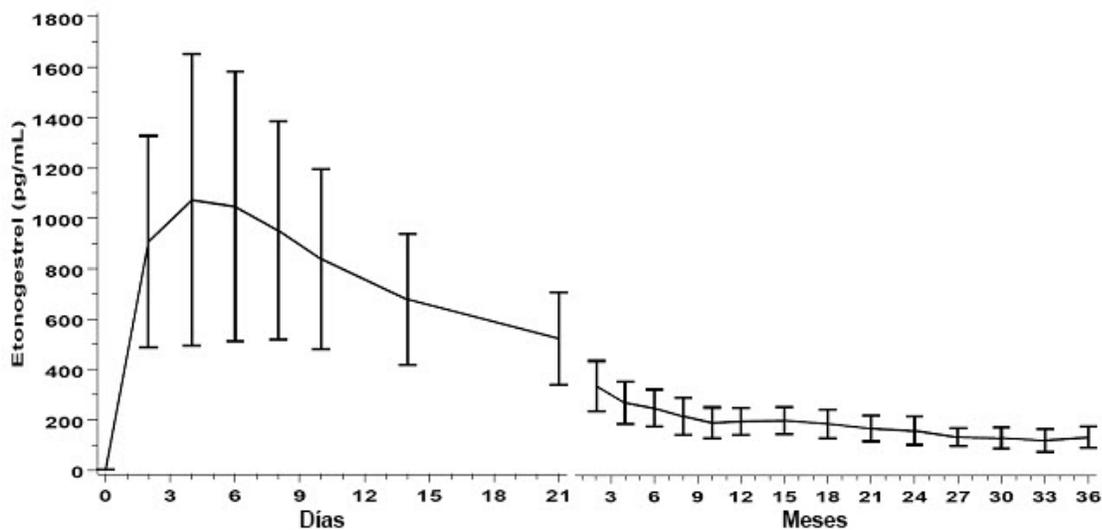
Absorción

Después de la inserción subdérmica del implante de etonogestrel, el etonogestrel se libera en la circulación y está 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. Para NEXPLANON, las concentraciones séricas máximas de etonogestrel medias (\pm SD) fueron de 1200 (\pm 604) pg/ml y se alcanzaron dentro de las primeras dos semanas después de la inserción (n = 50). La concentración sérica de etonogestrel media (\pm SD) disminuyó gradualmente con el tiempo, reduciéndose 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 concentraciones séricas máximas de etonogestrel medias (\pm SD) fueron de 1145 (\pm 577) pg/ml y se alcanzaron dentro de las primeras dos semanas después de la inserción (n = 53). La concentración sérica de etonogestrel media (\pm SD) disminuyó gradualmente con el tiempo, reduciéndose 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 aparente de distribución promedio alrededor de 201 l. El etonogestrel se une aproximadamente en un 32 % a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y se une en un 66 % a la albúmina de la sangre.

Metabolismo

Datos *in vitro* demuestran que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 metabolizan 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, como esteroides libres o como conjugados, se produce principalmente mediante la orina y, en menor grado, mediante las heces. Después de la extracción del implante, las concentraciones de etonogestrel disminuyeron por debajo de la sensibilidad del ensayo en una semana.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

En un estudio de 24 meses sobre la carcinogénesis 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 estado estable en mujeres que utilizan NEXPLANON), no se observó ningún potencial de carcinogénesis relacionado con el fármaco. Etonogestrel resultó no genotóxico en el ensayo *in vitro* de mutación reversa en *Salmonella*/Ames, el ensayo sobre aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino o en la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón. La fertilidad regresó después de la interrupción del tratamiento en las ratas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Embarazo

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

Año 1: 10,866 ciclos
Año 2: 8581 ciclos
Año 3: 3,442 ciclos

Los ensayos clínicos excluyeron mujeres que:

- pesaban más del 130 % de su peso corporal ideal.
- tomaban crónicamente medicamentos que inducen enzimas hepáticas.

En el subgrupo de mujeres, de 18 a 35 años de edad al momento del ingreso, se informaron 6 embarazos durante 20,648 ciclos de uso. Se produjeron dos embarazos en cada uno de los años 1, 2 y 3. Es probable que cada concepción haya ocurrido poco antes o dentro de las 2 semanas después de la extracción del implante de etonogestrel no radiopaco. Con estos 6 embarazos, el índice de Pearl acumulado fue 0.38 embarazos cada 100 mujeres-años 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 ensayo en una semana después de la extracción del implante. Además, se observó que los embarazos ocurren tan pronto como entre los 7 y 14 días después de la extracción. Por lo tanto, una mujer debe retomar un método anticonceptivo de inmediato después de la extracción del implante si desea continuar con la protección anticonceptiva.

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. Después de la inserción, pudieron palparse 300 de un total de 301 (99.7 %) implantes NEXPLANON. El único implante que no fue palpable no se insertó siguiendo 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 se observaron claramente en una radiografía bidimensional después de la inserción. Los dos implantes que no se observaron claramente después de la inserción fueron claramente visibles con una radiografía bidimensional antes de la extracción.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

NEXPLANON se presenta de la siguiente forma:

NDC 0052-4330-01

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 se encuentra en un blíster.

16.2 Almacenamiento y manipulación

NEXPLANON (etonogestrel implant) Radiopaque se debe almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten cambios de temperatura de entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos)]. Evite almacenar NEXPLANON a temperaturas superiores a 30 °C (86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL 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 pacientes y asegúrese de que entienda la información del prospecto antes de la inserción y la extracción. En el envase, se incluyen una TARJETA DE USUARIO y un formulario de consentimiento. Solicite a la mujer que complete el formulario de consentimiento y consérvelo en sus registros. Debe completar la TARJETA DE USUARIO y entregársela a la mujer después de la inserción del implante NEXPLANON para que tenga una constancia de la ubicación del implante en el brazo superior y cuándo debe extraerse.
- Informe a las mujeres que deben comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato si en algún momento no pueden palpar el implante.
- Informe a las mujeres que NEXPLANON no protege contra la infección por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.
- Informe a las mujeres que el uso de NEXPLANON podría estar asociado a cambios en sus patrones normales de sangrado menstrual para que sepan qué esperar.

Manufactured for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Fabricado por: N.V. Organon, Oss, Países Bajos, una filial de **Merck Co., Inc.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2011-2018 Merck Sharp & Dohme B.V., una filial de **Merck & Co., Inc.**
Todos los derechos reservados.

uspi-mk8415-iptx-1810r020

US-XPL-00509