

INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	LEVONORGESTREL IMPLANTE
Nombre Comercial y presentación:	JADELLE®, (Laboratorios Schering España) 2 implantes de 75 mg para inserción subdérmica para uso máximo de 5 años (162,09 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	-
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Visado Inspección
Fecha de evaluación:	Marzo 2004
Fecha de comercialización:	Abril 2004
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS (1)

Anticoncepción. Se ha demostrado la eficacia clínica y la seguridad en mujeres entre 18 y 40 años.

CONTRAINDICACIONES (1)

- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada.
- Sospecha o confirmación de neoplasia dependiente de hormonas sexuales.
- Hepatopatía aguda.
- Neoplasias hepáticas benignas o malignas.
- Enfermedad tromboembólica.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Levonorgestrel modifica la función ovárica (luteínica y folicular) de diversas formas y, además, produce un aumento de la densidad del moco cervical evitando el paso de los espermatozoides y, suprime la actividad endometrial lo que impide la implantación del blastocito.

FARMACOCINÉTICA (1)

El medicamento se libera al líquido intersticial, uniéndose en el plasma a la globulina fijadora de hormonas sexuales; alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 48 h tras su inserción. A partir de entonces, las concentraciones descienden paulatinamente hasta el 5º año, existiendo variaciones entre las pacientes al ser las concentraciones inversamente proporcionales al peso corporal (diferencias aproximadas de 2 veces entre las mujeres que pesan 50 kg y 70 kg); por lo que, en mujeres con peso > 60 Kg, debería considerarse la sustitución de los implantes al cabo de 4 años de uso.

Tras la extracción de los implantes, las concentraciones plasmáticas de levonorgestrel descienden a valores no detectables en un plazo de 5 a 14 días.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

Es un método anticonceptivo para uso a largo plazo (hasta 5 años). Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante mediante el aplicador a nivel subdérmico. Se requiere asepsia y anestesia en la zona.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de los implantes subdérmicos de levonorgestrel (ISL), como método anticonceptivo, viene avalada por la utilización en 30 países durante más de 15 años del sistema original (Norplant®-6), disponible desde inicios de los 80, en forma de 6 implantes rígidos, que tuvo escasa aceptación en países desarrollados, siendo retirado del mercado en Gran Bretaña y EE.UU., entre 1999 y 2002, debido principalmente a sus efectos adversos locales (cicatrices, desplazamiento) (2-4). Posteriormente se comercializó Jadelle®, inicialmente en Finlandia y luego en otros países europeos por el procedimiento de reconocimiento mutuo, con un método de inserción y retirada más rápido y fácil. También existe la especialidad Norplant-2®, con igual presentación y características similares a Jadelle®, que está pendiente para su aprobación por la FDA de EE.UU. para su uso continuado durante 7 años (2,5).

Sólo se dispone de 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados con Jadelle® (6,7). En uno de ellos se incluyeron 1.198 mujeres a las que se administró Jadelle® o Norplant-6® y, tras 3 años de seguimiento, no se produjo ningún embarazo en ningún grupo, no observándose diferencias significativas entre ambos ISL en cuanto a la tasa acumulada de abandonos

(8). Al finalizar el estudio, a los 5 años, no hubo diferencias en cuanto al número de mujeres que finalizaron el tratamiento con Jadelle® (55,1%) o con Norplant-6® (53%), ni en cuanto a la tasa acumulada de embarazos (que aparecieron el quinto año). La única diferencia significativa ($p < 0,01$) entre ambos es que los implantes de Jadelle® se retiran del lugar de inserción en la mitad de tiempo que Norplant-6® (6).

En otro ECA comparativo, de 3 años de duración, se investigaron las concentraciones de levonorgestrel en 398 mujeres constatándose que éstas disminuyen significativamente con el tiempo; si bien, en el tercer año eran algo superiores en el grupo de Jadelle® que en el de Norplant-2® (7). En el seguimiento, al cabo de 7 años, del grupo tratado con Jadelle® ($n=199$), se observó que las concentraciones de levonorgestrel se correlacionan significativamente con el índice ponderal ($r=-0,39$) y el peso corporal ($r=-0,38$); así, en las pacientes con peso < 50 Kg las concentraciones plasmáticas de progestágeno eran 1,8 veces superiores a las medidas en mujeres con un peso ≥ 70 Kg. Además, a partir del 5º año, se detectaron 5 embarazos siendo las concentraciones de medicamento inferiores a 152 pg/ml (9).

Al no disponerse de estudios comparativos de Jadelle® frente a otros métodos contraceptivos a largo plazo, comentaremos los estudios llevados a cabo con Norplant® (2). Frente a implantes de etonorgestrel (Implanon®) se han realizado 2 ensayos: uno en China con 200 mujeres y 3 años de seguimiento (10); y, otro en Indonesia incluyendo a casi 900 mujeres, con un seguimiento de 4 años (2). En ninguno de los estudios se registró ningún embarazo, siendo la tasa de abandonos similar durante el primer año; si bien, al cabo de 3 años, dicha tasa fue ligeramente superior en el grupo del Norplant® (22,3%) que en el de etonorgestrel (17,3%), en uno de los estudios (10); adicionalmente, en el grupo del etonorgestrel se detectaron menos casos de hemorragias frecuentes, y más casos de amenorrea y de hemorragias infrecuentes. La diferencia más significativa entre ambos fue que etonorgestrel se insertaba y retiraba más rápidamente que Norplant®, aunque hay que tener en cuenta que etonorgestrel se presenta como un único implante y que el dispositivo utilizado era Norplant-6® (10), mientras que Jadelle® se retira en la mitad de tiempo que Norplant-6® (6). Por otro lado, las comparaciones indirectas parecen mostrar que –durante 3 años de uso- los tres sistemas poseen una eficacia similar (2).

En cuanto al ECA de Norplant-2® frente a DIU-levonorgestrel (Mirena®), con un seguimiento de 3 años y realizado en 200 mujeres chinas, sólo se detectó 1 embarazo a los 2 años de tratamiento en el grupo tratado con DIU. La incidencia de un patrón de sangrado prolongado (20-40%) fue más elevada en el grupo del Norplant-2®, y la amenorrea (29,3%) más elevada en las tratadas con Mirena® (11).

SEGURIDAD

Entre las reacciones adversas más frecuentemente descritas con los ISL se encuentran los trastornos de la menstruación (hemorragias menstruales frecuentes, irregulares o prolongadas; manchado intermenstrual o *spotting* y amenorrea), cefalea y aumento de peso (1,5,6,8,12). También se describen, en más del 10% de las usuarias: dolor pélvico y mamario, cervicitis, secreción vaginal, prurito genital, nerviosismo, mareos y náuseas. Con menor frecuencia (en menos del 10% de las mujeres): modificaciones del estado de ánimo, disminución de la libido, palpitaciones, hipertensión, disnea, acné, hipertrichosis, alopecia, fatiga y quistes ováricos, entre otros (1,8,12).

La mayor parte de las mujeres con implantes contraceptivos experimentan alteraciones del ciclo menstrual a lo largo del tratamiento, que constituyen la principal causa de abandonos (12). En cuanto a otros aspectos relacionados con su seguridad, el riesgo de embarazo ectópico asociado a los ISL es muy bajo, considerablemente inferior al de los DIU convencionales (2,13).

Advertencias y precauciones (1)

Los ensayos clínicos han demostrado que la eficacia anticonceptiva de los implantes JADELLE disminuye a partir del cuarto año de utilización. Por tanto, deberá considerarse después de 4 años de uso la extracción de los implantes JADELLE y su sustitución por otros nuevos, sobre todo en mujeres que pesan más de 60 kg. La concentración plasmática de levonorgestrel es más baja al final del periodo de vida útil del implante y es inversamente proporcional al peso corporal.

Lactancia: no se recomienda utilizar este sistema hasta que hayan transcurrido 6 semanas después del parto.

Se deberán extraer los implantes JADELLE a las pacientes que:

- desarrollen patología tromboembólica
- desarrollen una hepatitis colestásica o ictericia
- mujeres con depresión importante, ya que puede estar relacionado con las concentraciones hormonales
- confirmación de embarazo
- hipertensión intracraneal idiopática

- neoplasia dependiente de hormonas sexuales

En el brazo portador de los implantes han sido más frecuentes las tromboflebitis y flebitis superficiales. Algunos de estos casos se han asociado a traumatismos en ese brazo.

La prescripción de implantes JADELLE a pacientes con factores de riesgo conocidos de patología arterial o venosa, o predisposición a la misma, exige una prudencia especial.

En las pacientes con historia de migrañas o que desarrollen una migraña de tipo focal o progresiva, o que presenten un empeoramiento de su migraña, deberá ser evaluada cuidadosamente la situación.

Las usuarias de lentes de contacto que desarrollen cambios de la visión o intolerancia a las mismas deberán ser valoradas por un oftalmólogo. Deberá aconsejarse a la paciente que deje de utilizar dichas lentes, bien durante algún tiempo o definitivamente.

Debe realizarse una vigilancia cuidadosa de todas las pacientes diabéticas que utilicen JADELLE. Durante el uso de los implantes puede producirse un aumento de peso.

Las mujeres con antecedentes depresivos deben ser objeto de una vigilancia meticulosa.

Los anticonceptivos esteroideos pueden inducir cierta retención de líquidos, con el consiguiente aumento de peso, por lo que debe prescribirse con precaución a las pacientes con procesos que puedan agravarse a causa de dicha retención y su estado debe vigilarse cuidadosamente durante el uso de JADELLE.

En raras ocasiones, se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna en usuarias de otros implantes de levonorgestrel. Debe tenerse en cuenta esta posibilidad diagnóstica ante la aparición de cefaleas persistentes y/o alteraciones de la visión, particularmente si la paciente es obesa o ha aumentado de peso recientemente.

Interacciones (1)

Se ha descrito disminución de la eficacia anticonceptiva en usuarias tratadas con medicamentos tales como: fenitoina, carbamazepina, rifampicina, hipérico, que aumentan el metabolismo del levonorgestrel.

Durante el uso de estos y otros inductores enzimáticos, y durante cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento con inductores enzimáticos, se recomendará el uso de métodos anticonceptivos adicionales no hormonales (de barrera).

En las mujeres que siguen un tratamiento a largo plazo con inductores enzimáticos hepáticos debe considerarse la conveniencia de usar otro método anticonceptivo.

Los implantes de levonorgestrel pueden interferir con algunas pruebas analíticas endocrinas:

1. descenso de la concentración de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales)
2. descenso de la concentración sérica de tiroxina y aumento de los valores en la prueba de unión de la triyodotironina.

CONCLUSIÓN

- Los implantes subdérmicos de levonorgestrel (ISL) suponen una nueva vía de administración de este progestágeno como contraceptivo de mantenimiento hasta un máximo de 5 años. Tras 4 años de uso debería considerarse la sustitución del implante, sobre todo en mujeres que pesan más de 60 kg.
- Se presenta como 2 cilindros flexibles precargados para ser insertados en la cara interna del brazo.
- La eficacia y seguridad del ISL comercializado en España parece similar a la observada con otras especialidades registradas en otros países (Norplant®) aunque Jadelle® posee un método de inserción y retirada más cómodo y rápido, según se ha constatado en los estudios realizados.
- Este sistema induce trastornos del ciclo menstrual (hemorragias frecuentes, irregulares o prolongadas) en la mayoría de las usuarias, lo que origina abandonos del tratamiento.

Esta especialidad no aporta nada nuevo, ya que no se han detectado diferencias significativas -en cuanto a eficacia y seguridad- frente a otros implantes contraceptivos a largo plazo conteniendo progestágenos solos.

Lugar en terapéutica:

La especialidad Jadelle® es el primer implante subdérmico de levonorgestrel comercializado en nuestro país (previamente había comercializado un implante con etonorgestrel). En otros países ha estado comercializado otro ISL (Norplant®) durante los últimos 15 años (2,6).

Dadas sus características, los implantes subcutáneos garantizan el cumplimiento y su eficacia anticonceptiva es superior a otros métodos anticonceptivos (2). Los implantes contraceptivos producen trastornos del ciclo menstrual con alta frecuencia. Son de utilidad en mujeres en las que el cumplimiento sea problemático y/o muestren preferencia por la vía subcutánea de administración.

Fármaco comparador:

IMPLANTES CONTRACEPTIVOS A LARGO PLAZO CONTENIENDO PROGESTÁGENOS SOLOS; DIU CON LEVONORGESTREL.

FRASE RESUMEN: CONTINUAR UTILIZANDO OTROS ANTICONCEPTIVOS A LARGO PLAZO POR SU IGUALDAD EN TÉRMINOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y PAUTA POSOLÓGICA RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO.

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Jadelle®. Laboratorios Schering España S.A.
- 2- Sivin I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Saf* 2003; 26(5): 303-35.
- 3- Levonorgestrel-implant (Jadelle®, Norplant-2®). In: Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International® 2003 Dec.
- 4- Levonorgestrel-Implant. Jadelle®, Norplant-2®. *Drugs R & D* 2002; 3(6): 398-400.
- 5- Wan LS, Stiber A, Lam LY. The levonorgestrel two-rod implant for long-acting contraception: 10 years of clinical experience. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 24-6.
- 6- Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, Holma P, Diaz S, Wan L et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: a 5 year randomized study. *Hum Reprod.* 1998; 13(12): 3371-8.
- 7- Sivin I, Lähteenmäki P, Ranta S, Darney P, Klaisle C, Wan L et al. Levonorgestrel concentrations during use of levonorgestrel rod (LNG ROD) implants. *Contraception* 1997; 55(2): 81-5.
- 8- Sivin I, Viegas O, Campodonico I, Diaz S, Pavez M, Wan L et al. Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: a three-year randomized study with Norplant implants as controls. *Contraception* 1997; 55(2): 73-80.
- 9- Sivin I, Wan L, Ranta S, Alvarez F, Brache V, Mishell DR et al. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. *Contraception* 2001; 64(1): 43-9.
- 10- Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999; 60(1): 1-8.
- 11- Wang SL, Wu SC, Xin XM, Chen JH, Gao J. Three years' experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant-2 implants: a randomized comparative study. *Adv Contracept* 1992; 8(2): 105-14.
- 12- Brache V, Faundes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception* 2002; 65(1): 63-74.
- 13- Curtis KM. Safety of implantable contraceptives for women: data from observational studies. *Contraception* 2002; 65(1): 85-96.
- 14- Population Council. “Norplant® II” Levonorgestrel Implants (Jadelle®). Disponible en URL: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/20544se2-003_jadelle_lbl.pdf [consultado el 03-02-2004].
- 15- Mirena. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Bases de Datos del Medicamento. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com> [consultado el 17/03/2004].

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Sivin I et al. Human Reproduction 1998; 13 (12):3371-8 (8)</p> <p>Escala Jadad: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorio:1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas y retiradas: 0 - Secuencia aleatorización 0: - Enmascaramiento:0 	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad del implante Jadelle® frente al implante Norplant® (ambos contienen levonorgestrel) durante un periodo de 3 años que posteriormente se extiende a 5 años (tras comprobar que hay ausencia de embarazos).</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA:</p> <p>Variable principal: nº de embarazos.</p> <p>Variables secundarias: abandonos de tratamiento, reacciones adversas.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</p> <p>Mujeres de 18-40 años de edad sexualmente activas y sin contraindicaciones para los implantes.</p>	<p>N= 1.198 pacientes aleatorizadas en dos grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jadelle (n= 600) • Norplant (n= 598) <p>Duración: 5 años</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: embarazos</p> <p>Durante los primeros 4 años no se observan embarazos en ninguno de los dos grupos.</p> <p>El 5º año hay 3 embarazos en el grupo de Jadelle® y 2 en el grupo de Norplant®, lo que supone un 1,0% y un 0,7% de las pacientes que continuaban con el implante respectivamente. Las mujeres embarazadas con Jadelle® pesaban 48, 62 y 64 kg, mientras que las de Norplant® pesaban ambas más de 70 kg.</p> <p>Variables secundarias: A los 5 años, seguían en tratamiento 55,1% de las pacientes en el grupo de Jadelle® y 53,0% en el de Norplant®.</p> <p>El principal motivo para abandonar el tratamiento fueron las alteraciones menstruales, lo que supuso el abandono del 16,4% de las mujeres que tomaban Jadelle® y el 19,2% del grupo de Norplant® (no diferencias significativas). Otros efectos adversos que indujeron al abandono fueron la cefalea, el aumento de peso y el acné, sobre todo. 14,7% de las pacientes en el grupo de Jadelle® y 17,7% en el de Norplant® abandonaron para planificar un embarazo (diferencias no significativas).</p> <p>El tiempo medio para retirar el implante fue de 4,8 minutos con Jadelle® y 9,6 minutos con Norplant®.</p>	
<p>Sivin I, et al Contraception 1997 (7)</p> <p>Escala Jadad: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorio:1 	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Determinar concentraciones de levonorgestrel con dos tipos de implante (LNG ROD, (Jadelle®) o Norplant-2®) así como determinar eficacia de esta nueva formulación.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: mujeres entre 18 - 40 años sin historia de cáncer, problemas cardiovasculares,</p>	<p>N= 398 mujeres aleatorizados en dos grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LNG ROD, (Jadelle®) (n= 199) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ningún embarazo con los dos implantes a lo largo de 3 años. • Al mes de colocar el implante los niveles de levonorgestrel eran 437 y 425 pg/ml (LNG ROD y Norplant), al año seguían por encima de 300 pg/ml pero al final del 3er año caen a 375 y 230 pg/ml respectivamente. 	<p>Con este ensayo no se puede saber la concentración mínima de levonorgestrel para que no se produzca embarazo.</p> <p>No evalúa seguridad.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<ul style="list-style-type: none"> - Doble ciego: 0 - Pérdidas y retiradas: 0 - Secuencia aleatorización: 1 - Enmascaramiento: 1 	<p>hiperlipidemia o diabetes melitus. Sin uso de contraceptivos orales en el mes previo ni corticoides pinchados en el año anterior</p> <p>Población basal: aprox. 42% de menos de 25 años y peso medio de 59-60 Kg (aprox. 45% con más de 60 kg).</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA:</p> <p>Se toman muestras de sangre a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses y cada 6 meses durante 3 años.</p> <p>Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niveles de levonorgestrel con cada tipo de implante. • Número de embarazos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Norplant-2® (n= 199) <p>Duración: 3 años.</p>	<p>La concentración de levonorgestrel fue inversamente proporcional al peso: al tercer año las mujeres de más de 70 kg tenían concentraciones de levonorgestrel del 53% con respecto a mujeres de menos de 50 Kg.</p>	

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.