NUEVO PARCHE ANTICONCEPTIVO:

Lo que siempre le has pedido

Dra. E. De la Viuda García
Hospital Universitario de Guadalajara
Universidad de Alcalá
HM Gabinete Médico Velázquez

Justificación

The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, June 2012; 17: 205–211

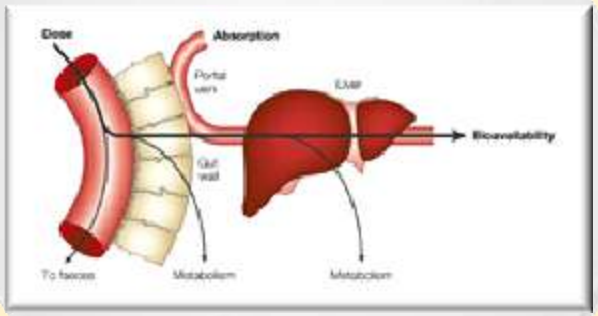
Contraceptive practices of women requesting induced abortion in Spain: A cross-sectional multicentre study

Isabel Serrano*, José Luis Dowal†, Itziar Lete‡, Agnès Arbat§, Carme Coll¶, Javier Martínez-Salmerón¶, Rafael Bermejo§, Ezequiel Pérez-Campos* and José Luis Dueñas¶

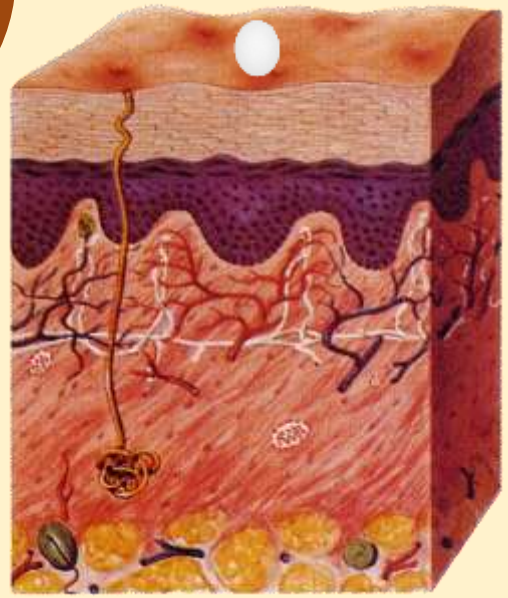
*Programa de Salud Sexual y Reproductiva, Centro Madrid Salud Joven, Madrid, †Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Cristal Piñor, Ourense, ‡Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz, §Bayer Hispania, Barcelona, ¶AMSIB, Metropolitana Nord, Barcelonès Nord i Maresme, Institut Català de la Salut, Barcelona, ¶Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Sierra Ochoa, Leganés, Madrid, ¶Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital General de Requena, Requena, Valencia, and ¶Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

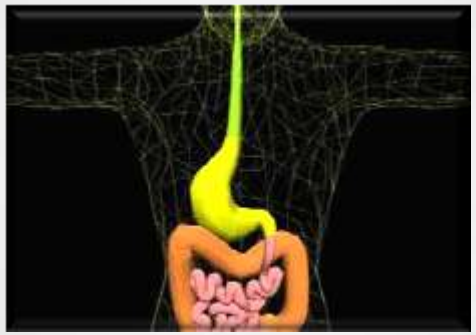
Anticoncepción transdérmica

Independencia de la toma diaria

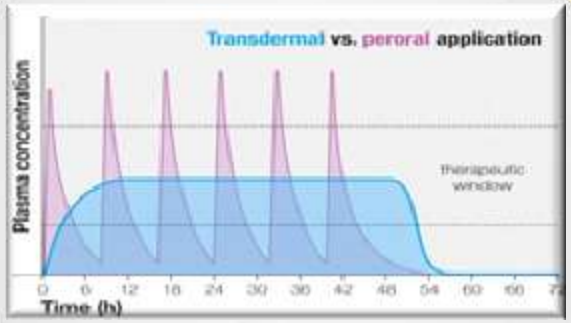


Evita primer paso hepático.
Biodisponibilidad más elevada





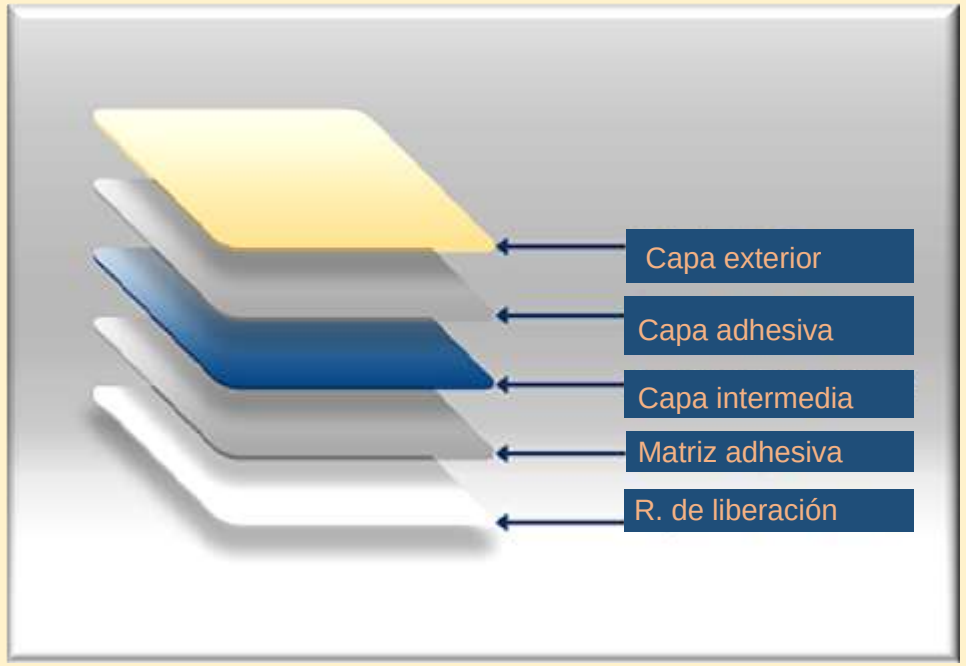
La eficacia no se afecta por alteraciones gastrointestinales



Niveles estables en sangre

Anticoncepción transdérmica:¿Cómo es el nuevo parche anticonceptivo?

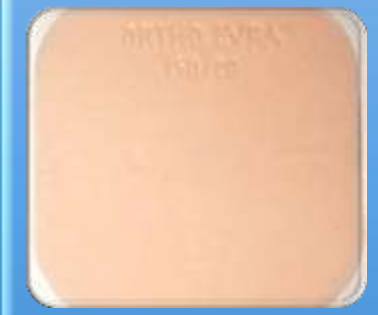
- Parche transdérmico, transparente y pequeño (11 cm^2 vs 20 cm^2)
- Baja dosis de EE y gestodeno (GSD): 13 mcg EE / 24 horas + 60 mcg de gestodeno / 24 h
- Es un parche ´´de matriz ´´formado por cinco capas hacia la superficie unida a la piel



En parches con matriz multicapa , la concentración de los ingredientes activos decrece desde el interior hacia el exterior; **De este modo se evita la rápida liberación de los principios activos, permitiendo hacerlo de forma constante.**

Anticoncepción transdérmica:¿Qué diferencias hay entre los dos parches ?

2003



Evra

- Zonas de aplicación: nalga, abdomen, parte superior externa del brazo y **parte superior del torso**
- Norelgestromina 6 mg/EE0.6 mg. Norelgestromina 0.203 mg y **EE 0.0339 mg cada 24 horas**
- Tres semanas de uso/una de descanso
- Fino, beige y 20 cm^2
- Tipo matriz de 3 capas

2015

Lisvy

- Zonas de aplicación: nalga, abdomen y parte superior externa del brazo
- Gestodeno 2.1mg/EE0.55 mg. Gestodeno 0.06 mg **y EE 0.013 mg cada 24 horas**
- Tres semanas de uso/una de descanso
- Fino**, incoloro, traslúcido, 11 cm2**
- Tipo matriz de 5 capas con una **capa adhesiva con absorbente de luz UV**

EVRA, Janssen-Cilag, SmPC, 2014 and EPAR, 2009; Apleek, Bayer, SmPC, 2015

Clasificación de los gestágenos

Gestágeno

Espironolactona

- Drospirenona

Progesterona

Derivados pregnanos

- Acetato de ciproterona
- Acetato clormadinona
- Ac medroxiprogesterona
- Acetato de megestrol
- Medrogestona
- Dihidrogestona

19-Nor Derivados

- **Acetato de nomegestrol**
- Promegestona
- Demegestona
- Trimegestona
- Elcometrin

Testosterona

Etinilados

- Estranos
  - Noretilnodrel
  - Noretindrona
  - Acetato noretisterona
  - Diacetato de etinodiol
  - Linestrenol
- Gonanos
  - Levonorgestrel
  - Desogestrel
  - Norgestimato
  - **Gestodeno**

No etinilados

- Dienogest

Burkman R Contraception 2011;84:19-34

Farmacología de los gestágenos

Progestágenos	Antiestrogénico	Estrogénico	Androgénico	Antiandrogénico	Glucocorticoide	Antimineralocorticoide
Acetato de clormadinona	+	-	-	+	+	-
Acetato de ciproterona	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenona	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel (3-ceto-desogestrel)	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	**+**	**-**	**+**	**-**	**+**	**+**
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Acetato de medroxiprogesterona	+	-	+/-	-	+	-
Acetato de nomegestrol	+	-	-	+/-	-	-
Norestisterona	+	+	+	-	-	-
Norgestimato	+	-	+	-	-	-
Progesterona	+	-	-	+/-	+	+

Schindler AE et al. Maturitas 2008

Farmacocinética: Parche de GSD/EE vs. parche de NGMN/EE

Media geométrica de los parámetros farmacocinéticos de EE por área de aplicación

Área de aplicación	Parámetro	Unidad	Parche EE/GSD*	Parche 0,6 mg EE/6 mg NGMN	Parche 0,6 mg EE/6 mg NGMN: parche EE/GSD
Abdomen			n = 37	n = 33	
	$AUC_{0-168,ss}$	ng×h/l	4,971 (26.1%)	12.739(33.4%)	2,6
	$C_{av,ss}$	ng/l	29.6 (26.1%)	75.8 (33.4%)	2,6
	$C_{max,ss}$	r g; l	43.7(18.2%)	117 (23.0%)	2,7
Brazo			n = 37	n = 41	
	$AUC_{0-168,ss}$	ng×h/l	6,780 (30.8%)	13.839(24.4%)	2,0
	$C_{av,ss}$	ng/l	40.4 (30.8%)	82.4 (24.4%)	2,0
	$C_{max,ss}$	ng/l	60.4 (21.5%)	123 (16.9%)	2,0
Nalgas			n = 42	n = 53	
	$AUC_{0-168,ss}$	ng×h/l	6,845 (28.2%)	15,335(24.3%)	2,2
	$C_{av,ss}$	ng/l	40.7 (28.2%)	91.3(24.3%)	2,2
	$C_{max,ss}$	ng/l	60.7 (19.6%)	132(17.3%|	2,2

Las concentraciones séricas media y máxima en estado de equilibrio de EE fueron de 2,0 – 2,7 veces mayores con el parche de NGMN/EE vs. el parche de GSD/EE.

Hofmann B, 2014

Farmacocinética: Parche de GSD/EE vs. GSD/EE vía oral

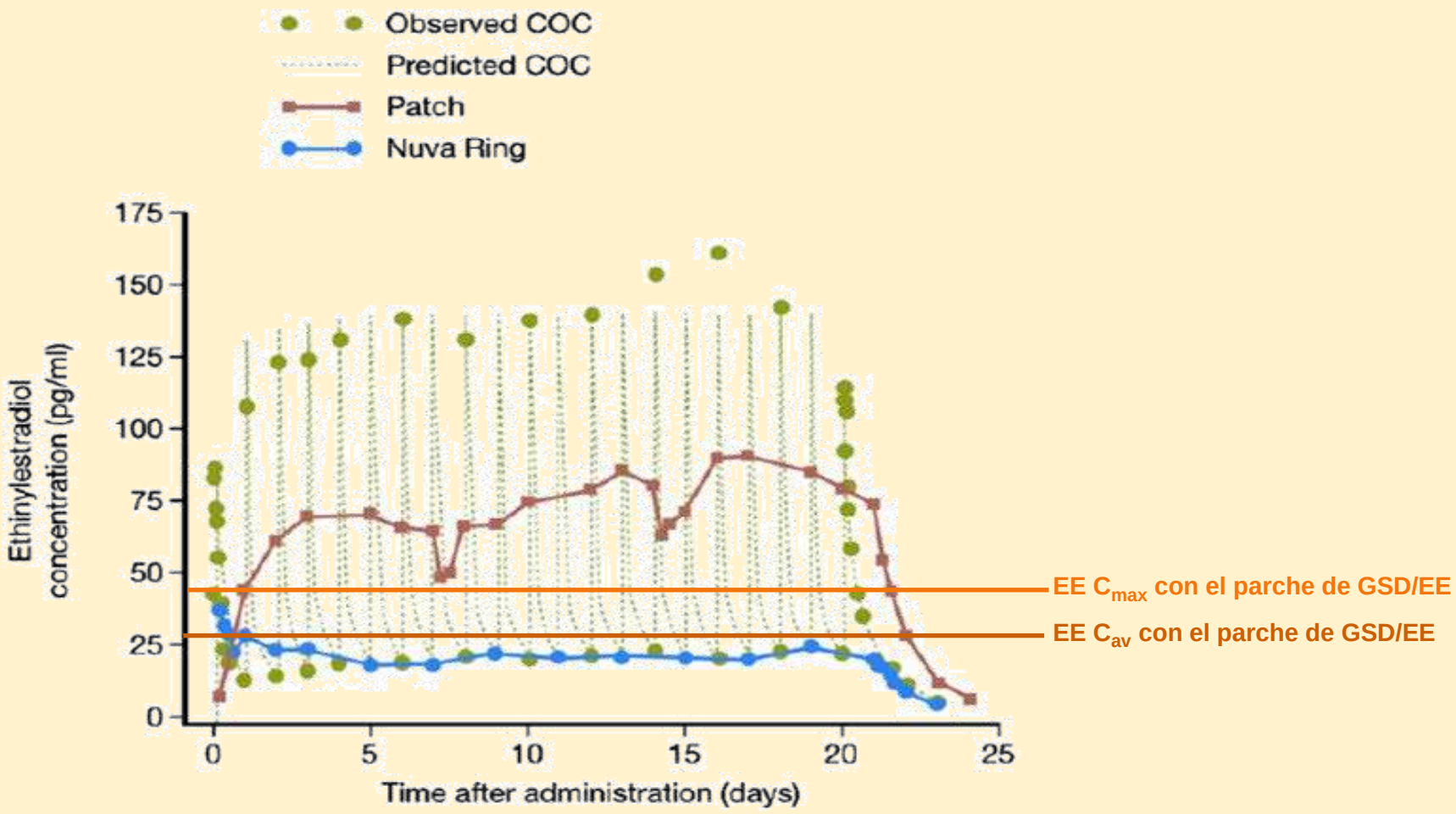
Comparación entre parche GSD y ACO con EE y GSD

Parámetro	Hormona	Media geométrica AUC del ratio de tratamiento parche versus ACO	IC <90%	IC >90%	Dosis diaria
AUC	GSD	0.820	0.760	0.885	61.5 (57.0-66.4)
AUC	EE	1.06	0.964	1.16	21.2 (19.3-23.3)

Las concentraciones séricas media de EE fueron similares con el parche de NGMN/EE vs. El anticonceptivo oral de GDS con 20 mcg de EE y con GSD fueron ligeramente menores en el caso del parche

Hofmann B, 2014

Farmacocinética: NuvaRing vs. parche de NGMN/EE vs. AOC con LNG/EE



Van den Heuvel MW 2005, Hofmann B, 2014

Farmacodinamia en la población media: Inhibición de la ovulación

Scoring system to assess ovarian activity: Hoogland scores

Score	Ovarian activity	Size of FLS (mm)	E_2 concentration in serum (nmol/L)	Progesterone concentration in serum (nmol/L)
1	No activity	≤10	–	–
2	Potential activity	>10	–	–
3	Non-active FLS	>13	≤0.1	–
4	Active FLS	>13	>0.1	≤5
5	LUF	>13, persisting	>0.1	>5
6	Ovulation	>13, ruptured	>0.1	>5

Hoogland score	Group 1 (BMI ≤ 30 kg/m^2)
Cycle 2, *n* (%)	50 (100)
1=No activity	34 (68.0)
2=Potential activity	6 (12.0)
3=Non-active FLS	0 (0.0)
4=Active FLS	9 (18.0)
5=LUF	0 (0.0)
6=Ovulation	1 (2.0)
Cycle 3, *n* (%)	49 (100)
1=No activity	30 (61.2)
2=Potential activity	12 (24.5)
3=Non-active FLS	0 (0.0)
4=Active FLS	7 (14.3)
5=LUF	0 (0.0)
6=Ovulation	0 (0.0)

El parche de GSD/EE ofrece un alto grado de supresión del desarrollo folicular, permitiendo la ovulación en < 2 % de los folículos, lo que contribuye a su elevada eficacia anticonceptiva.

Westhoff C, 2014

Farmacodinamia: Efectos endometriales

En situación basal y en el ciclo 13 (entre los días 7 y 21) se obtuvieron biopsias endometriales utilizando una técnica de aspiración

Histologic description of biopsy	Full analysis set[1] (n = 61)	Restricted full analysis set (n = 53)	Per-protocol set (n = 49)
Atrophic	10 (16.4)	9 (17.0)	9 (18.4)
Inactive	27 (44.3)	26 (49.1)	25 (51.0)
Proliferative (weakly)	6 (9.8)	4 (7.5)	3 (6.1)
Proliferative (active)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Secretory (cyclic type)	4 (6.6)	3 (5.7)	3 (6.1)
Secretory (progestational type)	10 (16.4)	10 (18.9)	8 (16.3)
Menstrual type	1 (1.6)	1 (1.9)	1 (2.0)
Missing	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

All data are shown as n (%).
[1]Subjects for whom a last postscreening visit to obtain a biopsy sample was recorded.

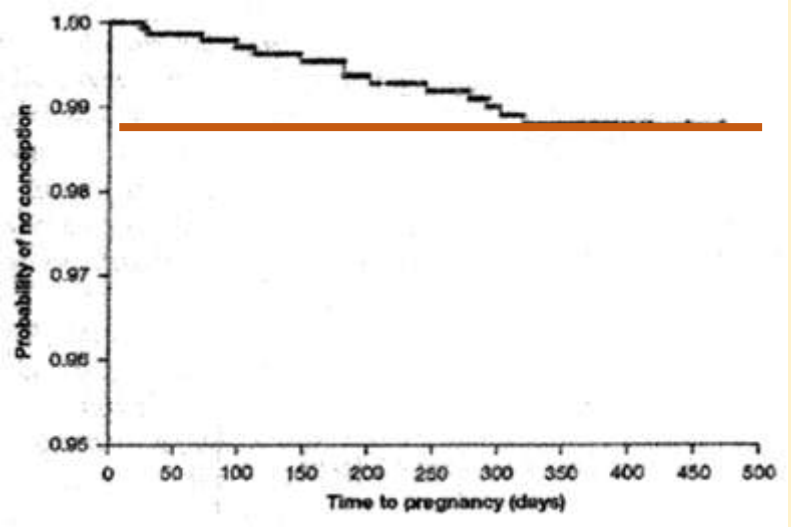
- **Se observó una clara supresión de la proliferación endometrial en respuesta a la aplicación del parche de GSD/EE.**
- **Basándose en las muestras para biopsia, más de dos tercios de las mujeres mostraron una importante supresión del endometrio.**

Merz M, 2014

Eficacia

Índice de Pearl	Fallo del método	Fallo del método + usuaria
Poblaciones europea, latinoamericana y australiana (18-35 años de edad, índice de masa corporal ≤ 30 kg/m^2)	0,82 (Índice de Pearl 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 1,55)	1,19 (Índice de Pearl 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 2,00)
Población europea (18-35 años de edad, índice de masa corporal ≤ 30 kg/m^2)	Índice de Pearl 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 1,18)	Índice de Pearl 0,76 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 1.66)
Población de EE. UU. (18-35 años de edad, sin restricciones respecto al índice de masa corporal)	2,91 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 4,41)	3,92 (límite superior del intervalo de confianza del 95 %: 5,53)

Probabilidad de concepción con el paso del tiempo

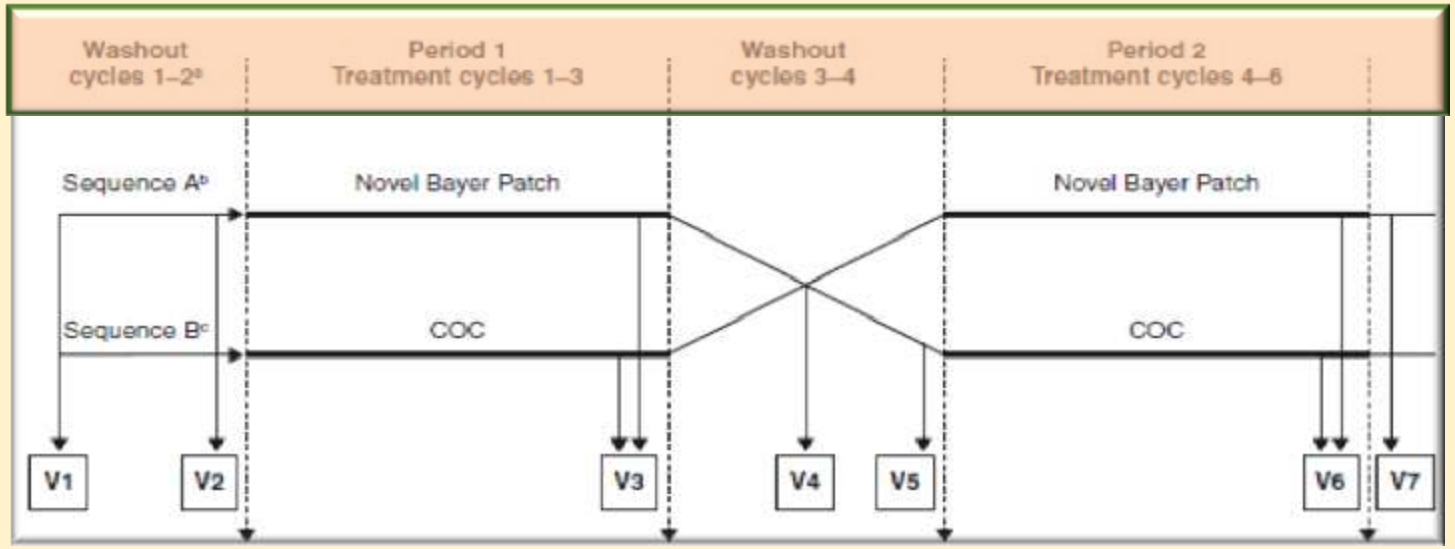


98.8% después de 364 días de tratamiento.

El parche de GSD/EE ofrece una excelente eficacia anticonceptiva que se probó en los estudios clínicos efectuados en el intervalo de edad más fértil y que incluyó a mujeres de poblaciones europeas, Latinoamericanas y australianas.

Wiegratz I, 2014; Apleek, Bayer, SmPC, 2014

Seguridad: Hemostasia



Resultados:

- **Criterios de valoración principales:**
  - **Fragmentos de la protrombina 1+2 (procoagulatorios): no hubo efectos estadísticamente significativos en ninguna secuencia o período de tratamiento.**
  - **Dímero D (fibrinolisis): en ambos períodos de tratamiento, las diferencias entre grupos de tratamiento observadas en las concentraciones fueron ligeras y no tuvieron significación estadística.**
- **Criterios de valoración secundarios:**
  - **Parámetros procoagulantorios, como la actividad del fibrinógeno, factor II, factor VII y factor VIII): no se observaron cambios con significación clínica o funcional.**
  - **Parámetros anticoagulatorios, como antitrombina III, proteína C y proteína S, resistencia APC, cociente de sensibilidad): no se observaron cambios con significación clínica o funcional.**

- **Los niveles de influencia sobre las variables hemostáticas del parche de GSD/EE y el AOC con LNG/EE fueron comparables.**
- **El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la recomendación EMEA/CPMP/EWP/519/98, Rev1**

Junge W, 2013

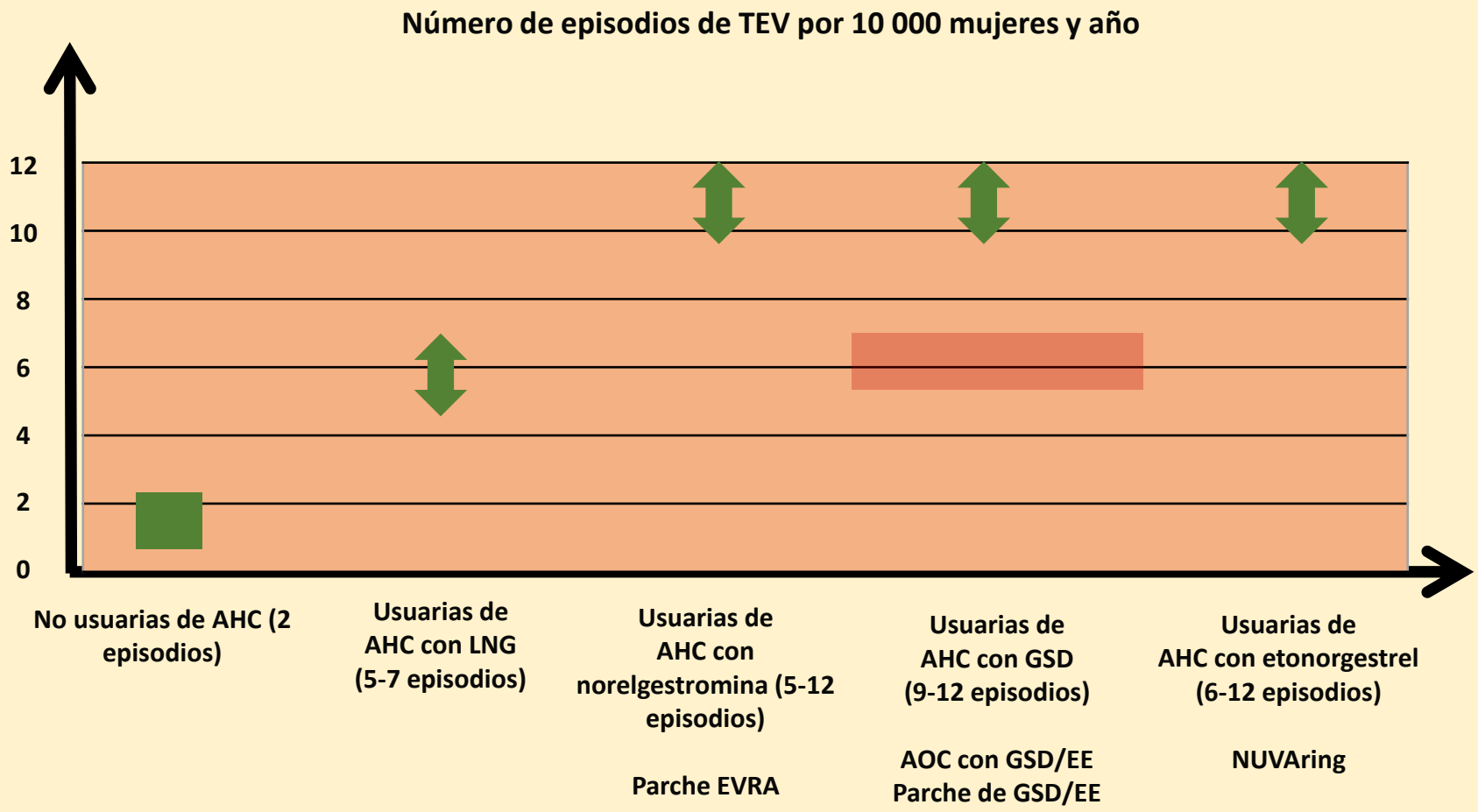
Seguridad: Efectos adversos

EART relacionados con el fármaco más frecuentes que presentaron ≥ 1% de las mujeres en cualquier grupo de tratamiento (FAS), por término MedDRA	Parche de EE/GSD[b] (n=200) n (%)	Parche de EE/NGMN[c] (n=198) n (%)
Al menos 1 EART	95 (47,5)	79 (39,9)
Reacción en el área de aplicación[d]	14 (7,0)	8 (4,0)
Prurito en el área de aplicación	11 (5,5)	6 (3,0)
Metrorragia	8 (4,0)	8 (4,0)
Dolor mamario	2 (1,0)	8 (4,0)
Erupción en el área de aplicación	5 (2,5)	4 (2,0)
Eritema en el área de aplicación	5 (2,5)	3 (1,5)
Irritación en el área de aplicación	5 (2,5)	1 (0,5)
Cefalea	2 (1,0)	4 (2,0)
Coloración en el área de aplicación	2 (1,0)	0 (0,0)
Hipersensibilidad en el área de aplicación	2 (1,0)	0 (0,0)
Vesículas en el área de aplicación	2 (1,0)	0 (0,0)
Mareo	2 (1,0)	0 (0,0)
Parestesias	2 (1,0)	0 (0,0)

Porcentajes similares de mujeres de ambos grupos de tratamiento presentaron al menos un EART

Gruber D, 2015

Seguridad: Riesgo tromboembólico



El riesgo estimado de TEV es comparable entre los anticonceptivos no orales que no contienen LNG, como los parches o el anillo intravaginal

EVRA, Janssen-Cilag, SmPC, 2014; NUVAring, SmPC, 2014; Apleek, Bayer, SmPC, 2015 Gruber D, 2015

Seguridad: Riesgo tromboembólico

REVIEW

Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis

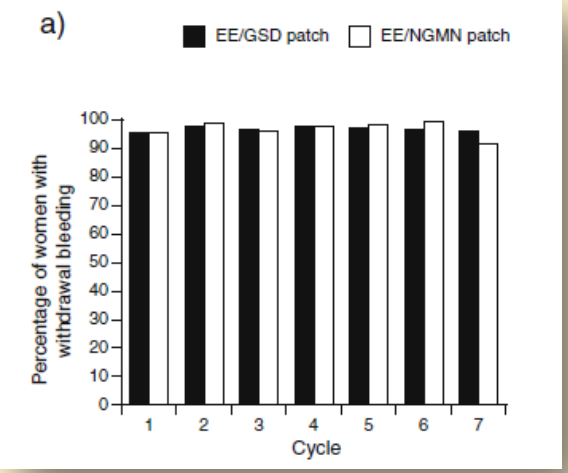
Francisca Martínez*, Isabel Ramírez[1], Ezequiel Pérez-Campos[2], Kepa Lanero[3] and Iñaki Lete[4]
*Servicio de Medicina de la Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, [1]Servicio de Salud Sexual y Reproductiva, UGC Cayetano Roldán, San Fernando, Cádiz, [2]Servicio de Ginecología, Hospital de Requena, Valencia, [3]Unidad de Investigación de Atención Primaria de Bizkaia, Bilbao, and [4]Servicio de Ginecología, Hospital Santiago, Vitoria, Spain

Table 3 Estimated risk of VTE according to use or no use of combined hormonal contraception, type of progestogen, or pregnancy, calculated from the relative risk values obtained in the present meta-analysis.

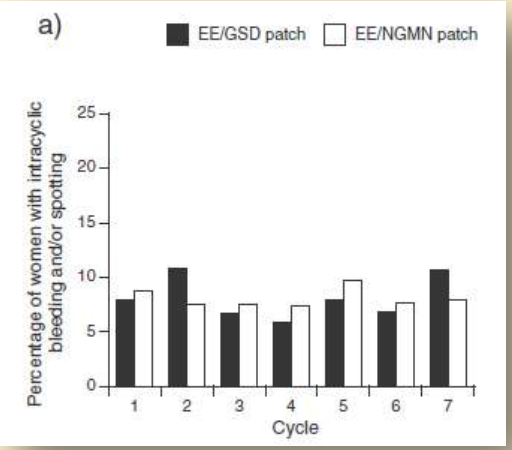
No use or use of combined hormonal contraception and type of progestogen	*Relative risk of VTE (95% CI)*	*Absolute risk of VTE (95% CI) per 10,000 women per year*
No use – No pregnancy		2.3 (3–13.3)*
Levonorgestrel	1	8.0 (5.2–11.7)*
Gestodene	1.33 (1.08–1.63)	10.6 (6.9–15.6)
Desogestrel	1.93 (1.31–2.85)	15.4 (10.0–22.5)
Drospirenone	1.67 (1.10–2.55)	13.3 (7.02–24.4)
Cyproterone acetate	1.65 (1.30–2.11)	13.2 (8.6–19.3)
Pregnancy		29.4 (6.0–82.0)*

CI, confidence interval. *Dinger *et al.* 2007[4].

Control del ciclo: Parche de GSD/EE vs. parche de NGMN/EE



La frecuencia del sangrado por deprivación fue similar en ambos grupos de tratamiento, (90 – 95 % de las mujeres durante el período de estudio).



La cifra de mujeres con episodios de sangrado intracíclico fue similar en ambos grupos de tratamiento.

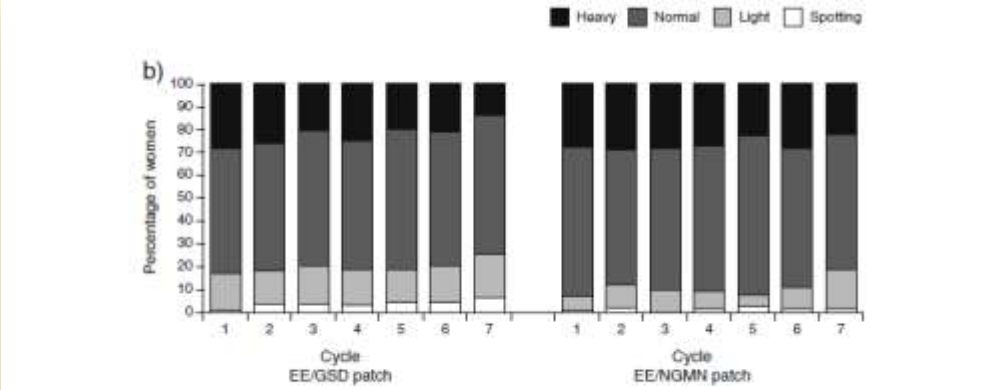
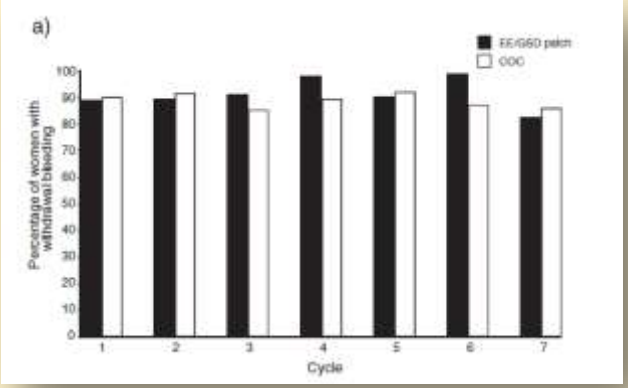


Fig. 2. a) Percentage of women with withdrawal bleeding, by treatment and cycle (FAS); b) Percentage of women with withdrawal bleeding, by maximum intensity, treatment and cycle (FAS). EE/GSD patch, 0.55 mg EE/2.1 mg GSD; EE/NGMN patch, 0.6 mg EE/6.0 mg NGMN. EE, ethinyl estradiol; FAS, full

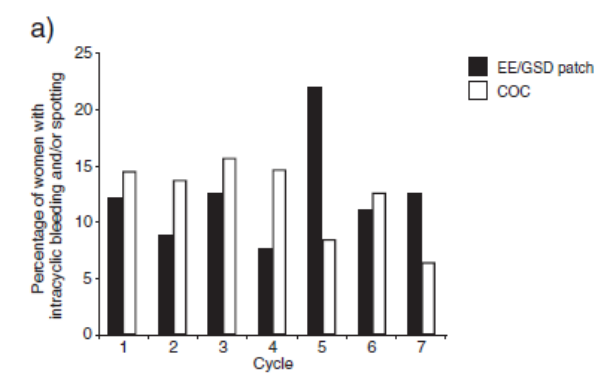
En el grupo de GSD/EE los episodios de sangrado por deprivación fueron más cortos

Gruber D, 2015

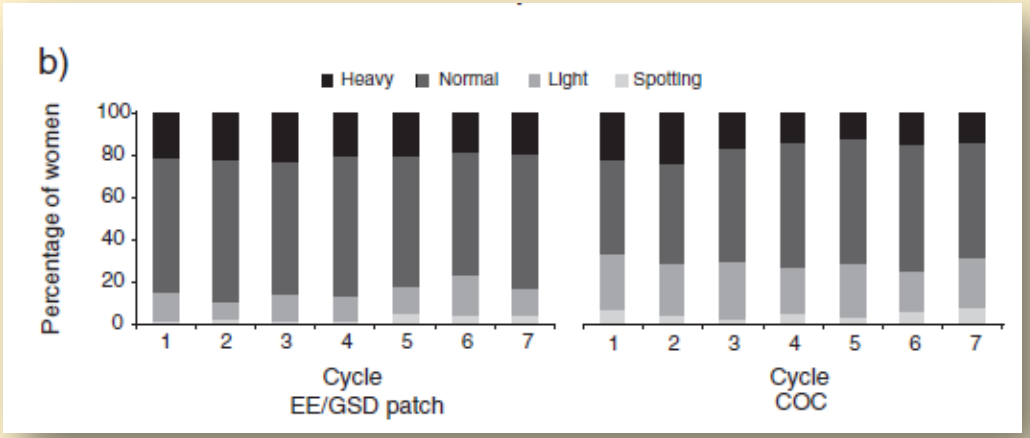
Control del ciclo: Parche de GSD/EE vs. AOC de LNG/EE



- **Los episodios de sangrado por deprivación esperados ocurrieron de manera fiable a lo largo de todo el período de tratamiento**
- **La mediana de duración de los episodios de sangrado fue de 5 días en todos los ciclos y en ambos grupos de tratamiento**
- .



- **La cifra de mujeres que presentaron episodios de sangrado/manchado intracíclico fue similar en ambos grupos de tratamiento.**
- **No obstante, en los 3 primeros ciclos, el porcentaje de mujeres que presentaron sangrado intracíclico de cualquier tipo fue inferior con el parche de GSD/EE**



En cuanto a la intensidad del sangrado por deprivación, en general, los porcentajes de manchado o sangrado ligero fueron más altos en el grupo del AOC que en el grupo del parche de GSD/EE

Merz M, 2015

¿Es importante informar de las diferentes opciones?

ELSEVIER

Contraception

Contraception 76 (2007) 77–83

Original research article

Factors affecting women's selection of a combined hormonal contraceptive method: the TEAM-06 Spanish cross-sectional study

Iñaki Lete[a,*], Jose Luis Doval[b], Ezequiel Pérez-Campos[c], Rafael Sánchez-Borrego[d], Marta Correa[e], Esther de la Viuda[f], Mari Angeles Gómez[g], José Vicente González[h], Roberto Lertxundi[i], Maria Teresa Martínez[j], Nicolás Mendoza[j], Javier Robledo[c]

Después de recibir una información detallada un porcentaje de mujeres cambiaron la elección del método, optando por el anillo un 6% mas y por el parche un 5%

Los nuevos métodos no orales son elegidos por:

- Comodidad
- Menor probabilidad de olvidos
- Frecuencia de uso no diaria

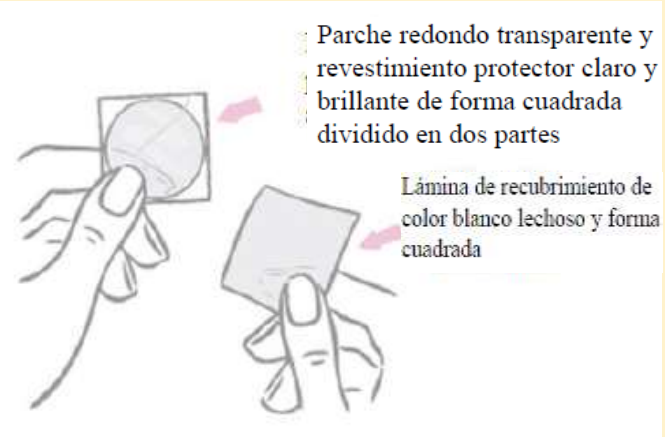
Cuando la mujer recibe, durante el asesoramiento, una **información adecuada y objetiva** elige el método en función de sus necesidades y sus gustos.

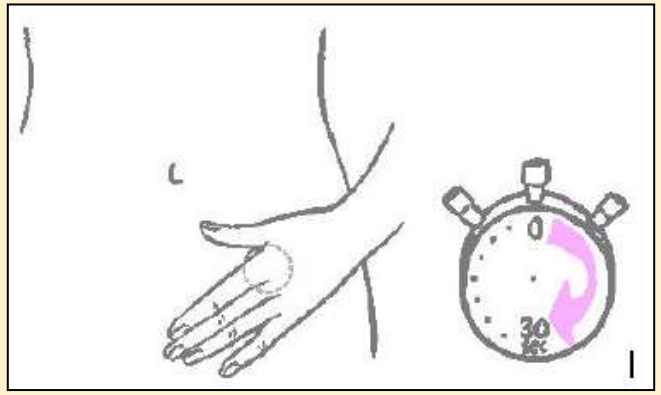
Aspectos prácticos: ¿Cómo se usa?

¿Cuándo?

¿Donde?

¿Cómo?





Aspectos prácticos: ¿Y si se desprende?

Parche Lisvy®					
Referencia	Caída	Desprendimiento 50-75%	Desprendimiento 25-50%	Desprendimiento 10-25%	Desprendimiento ≤10%
Höchel J 2014	4.6%	0.38%	3%	19%	27%

Solo se observan cambios en la farmacocinética si se ha desprendido más del 50% del parche de Lisvy, en cuyo caso el parche debe remplazarse por uno nuevo.

Los porcentajes de desprendimiento y de caída se determinaron con diferentes métodos en diferentes estudios de Lisvy y EVRA. Con ambos productos, se determinó que el porcentaje de desprendimientos era < 5 %.

Aspectos prácticos: ¿Y si se desprende o se olvida?

Despegamiento

Menos de 24 horas:

☑ Poner un nuevo parche inmediatamente
☑ Mantener el «día de cambio» del parche habitual

24 horas o más, o desconocimiento del tiempo que lleva despegado:

☑ Poner un nuevo parche inmediatamente
☑ Comienza un nuevo día de cambio de parche
☑ Comienza un nuevo ciclo de 4 semanas
☑ Método de barrera adicional durante una semana

Olvidos

De colocar:

- 1º parche …….. Colocar y utilizar preservativo 7 días
- 2º-3º parche:
  - Menos de 48 horas …….. Colocar y “Continuar igual”.
  - Más de 48 horas …….. Iniciar ciclo y preservativo 7 días

De retirar:

- Mantiene eficacia 48 horas

U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. CDC

Conclusiones

- La vía transdérmica es eficaz y segura y obtiene un alto cumplimiento del método
- El nuevo parche anticonceptivo es eficaz, seguro y proporciona un buen control del ciclo
- El nuevo parche anticonceptivo es más pequeño, con una menor dosis hormonal y su transparencia resulta más estética.
- Se trata de una buena opción anticonceptiva para las mujeres que deseen una anticoncepción hormonal combinada