

028-23/CNFV/DFV/DNFD
21 de julio de 2023.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

SISTEMA INTRAUTERINO DE LIBERACIÓN (SIL) DE LEVONORGESTREL: DATOS DE SEGURIDAD OBTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) RECIBIDAS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, POR EL USO DE ESTE DISPOSITIVO INTRAUTERINO.

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia dando seguimiento a la información de seguridad que se recibe en los Formularios de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a través del portal en línea de Noti-FACEDRA, desea comunicar que desde el año 2017 a la fecha, la RAM más notificada para los Sistemas Intrauterinos de Liberación de Levonorgestrel ha sido la expulsión del dispositivo; por lo cual, deseamos reforzar la información suministrada en las fichas técnicas de estos dispositivos intrauterinos (DIU).

En la ficha técnica se indica que la expulsión del dispositivo es una RAM frecuente; sin embargo, pueden existir factores de riesgos para la expulsión del dispositivo como veremos más adelante.

Acerca de Levonorgestrel y los Sistemas Intrauterinos de Liberación:

Levonorgestrel es un progestágeno con actividad anti-estrogénica empleado en ginecología de diferentes formas: como componente progestágeno en los anticonceptivos orales y en la terapia hormonal sustitutiva, o aisladamente para la anticoncepción en las píldoras con progestágenos solos y en implantes subdérmicos. Mediante un sistema de liberación intrauterino, levonorgestrel también puede liberarse directamente en la cavidad uterina. Esta última forma permite una dosis diaria muy baja ya que la hormona es liberada directamente al órgano diana.

La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógenos y progesterona, haciendo el endometrio insensible al estradiol circulante y observándose un fuerte efecto antiproliferativo. Durante el empleo del SIL de levonorgestrel se observan cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local de cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical previene el paso del espermatozoides a través del canal cervical. El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y funcionalidad espermáticas, previniendo la fertilización. En algunas mujeres se inhibe la ovulación.

Exploración / consulta médica

El laboratorio fabricante recomienda que el Sistema Intrauterino de Liberación de levonorgestrel sea insertado solamente por médicos que tengan experiencia en inserciones de este sistema y/o hayan recibido la formación adecuada para insertarlo.

Previamente a la inserción, debe informarse a la mujer de la eficacia, los riesgos, incluyendo los signos y síntomas de estos riesgos tal como se describe en el prospecto, y los efectos adversos de levonorgestrel. Se debe realizar una citología del cuello uterino si es necesario, según la evaluación del médico.

Debe descartarse la existencia de embarazo y la presencia de enfermedades de transmisión sexual, y tratarse de forma satisfactoria las infecciones genitales. Se deberán determinar el tamaño de la cavidad uterina y la posición del útero.

028-23/CNFV/DFV/DNFD

21 de julio de 2023.

Página 2/4

Es especialmente importante situar este SIL de levonorgestrel en el fondo uterino para así asegurar una exposición homogénea del endometrio al progestágeno, **para prevenir la expulsión** y obtener la máxima eficacia. Por tanto, se han de seguir atentamente las instrucciones de inserción. **Dado que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos (DIU), debe hacerse un énfasis especial en el aprendizaje de la técnica de inserción correcta.**

La inserción y la retirada pueden asociarse a la aparición de algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar un desmayo por reacción vasovagal o la aparición de una crisis en pacientes epilépticas.

Expulsión del Sistema Intrauterino de Liberación de Levonorgestrel:

En ensayos clínicos con SIL de levonorgestrel, para la indicación de anticoncepción, la incidencia de expulsión fue baja (<4% de las inserciones) y del mismo orden que la notificada para otros DIU y SIL. El dolor y el sangrado pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa del SIL. Sin embargo, un dispositivo puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer sea consciente de ello, dando lugar a la pérdida de protección anticonceptiva. Dado que el SIL de levonorgestrel disminuye el volumen del flujo menstrual, un incremento de éste puede ser indicativo de expulsión.

El riesgo de expulsión aumenta en:

- 🚩 Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante (incluidas las mujeres que utilizan el dispositivo para el tratamiento del sangrado menstrual abundante).
- 🚩 Mujeres con un IMC superior al normal en el momento de la inserción; este riesgo aumenta gradualmente con el aumento del IMC.

Se debe asesorar a la mujer sobre los posibles signos de expulsión y sobre cómo comprobar los hilos de extracción del SIL y recomendarle que se ponga en contacto con un profesional sanitario si no puede palpar los hilos. Debe utilizarse un anticonceptivo de barrera (como un preservativo) hasta que se confirme la localización de SIL de levonorgestrel.

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados con el principio activo **Levonorgestrel** como Sistema Intrauterino de Liberación los siguientes productos:

Nombre comercial	Laboratorio Fabricante	País	Registro Sanitario
Jaydess® 13.5mg Sistema Intrauterino de liberación	Bayer OY	Finlandia	92947
Mirena® 20mcg/24 horas Sistema Intrauterino de liberación	Bayer OY	Finlandia	51620

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido setenta y cuatro (74) reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos asociadas al principio activo **Levonorgestrel**, como SIL.

Entre algunas de las reacciones adversas reportadas están: sangrado vaginal, hemorragia, menorragia, candidiasis vaginal, entre otras que se podrán observar en la Gráfica N°1. Sin embargo, la reacción adversa reportada que más llama la atención es la **expulsión del dispositivo** que está documentada en la ficha técnica o monografía del SIL dentro de las reacciones adversas frecuentes del Trastorno del aparato reproductor y de la mama.

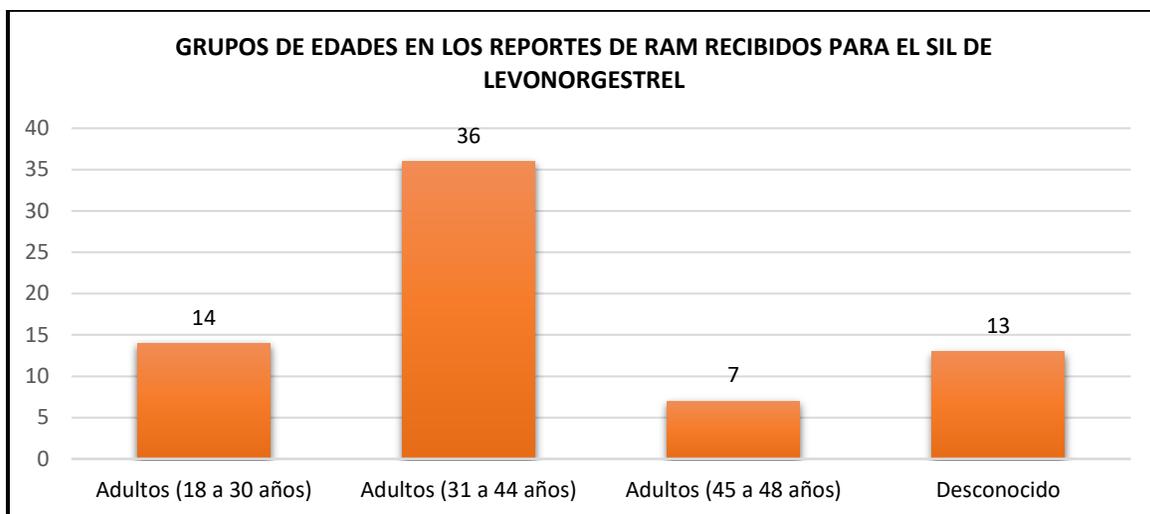
028-23/CNFV/DFV/DNFD
 21 de julio de 2023.
 Página 3/4

Gráfica N°1: Reacciones adversas reportadas con el SIL de levonorgestrel en los formularios de sospechas de RAM, recibidos en el CNFV del año 2017 a junio de 2023.



Observamos en la gráfica que la expulsión del SIL es la RAM más reportada por encima de reacciones adversas que son muy frecuentes según la ficha técnica del SIL.

Gráfica N°2: Grupos de edades en donde se presentaron los reportes de sospecha de RAM relacionados al uso del SIL de levonorgestrel.



Observamos en la gráfica que los grupos de edades en donde se utiliza más frecuentemente este tipo de dispositivo es entre los 18 a 44 años; abarcando en estos grupos la edad fértil de la mujer.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de **Levonorgestrel**, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de “Notas de Seguridad de Medicamentos” <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>:

- Nota 0086/CNFV/DFV/DNFD del 16 de junio de 2016, titulada “Dispositivos Intrauterinos Contraceptivos de Levonorgestrel y de Cobre: Riesgos de Perforación Uterina”.
- Nota 0086/CNFV/DFV/DNFD del 16 de agosto de 2017, titulada “Anticonceptivos de emergencia oral Levonorgestrel de 1.5mg y 0.75mg”.
- Nota 0119/CNFV/DFV/DNFD del 12 de octubre de 2017, titulada “Información sobre las interacciones con los inductores de enzimas hepáticas y la eficacia anticonceptiva en anticonceptivos hormonales de emergencia que contienen Levonorgestrel”.

028-23/CNFV/DFV/DNFD

21 de julio de 2023.

Página 4/4

Recomendaciones a los profesionales de la salud:

- 1) Se les recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración las instrucciones descritas por el fabricante a la hora de insertar este dispositivo intrauterino haciendo énfasis especial en el aprendizaje de la técnica de inserción correcta.
- 2) Después de la inserción, la mujer debe ser re-examinada al cabo de 4 a 12 semanas para comprobar los hilos y asegurar que el dispositivo esté en la posición correcta.
- 3) Dado que el SIL de Levonorgestrel disminuye el volumen del flujo menstrual, un incremento de éste puede ser indicativo de expulsión.

Recomendaciones a los laboratorios fabricantes de los SIL de Levonorgestrel:

- 1) Realizar actividades de docencia y capacitación a los profesionales de la salud haciendo énfasis en el especial aprendizaje de la técnica de inserción correcta del SIL.
- 2) Elaborar material educativo sobre el SIL de levonorgestrel dirigido a los pacientes y profesionales de salud.
- 3) Mantener actualizada la ficha técnica y prospecto del SIL de levonorgestrel con la información de seguridad más reciente.

Recomendaciones a los pacientes:

- 1) El SIL de Levonorgestrel influye en el periodo menstrual. Puede cambiar el periodo de manera que presente manchado (pequeña cantidad de pérdida de sangre), periodos más cortos o largos, sangrado leve o abundante, o ausencia de sangrado.
- 2) Durante pocas semanas tras la inserción del SIL algunas mujeres sienten dolor abdominal. Debe acudir a su médico si presenta dolor intenso o si el dolor se prolonga más de tres semanas tras la inserción.
- 3) Si presenta fiebre o secreción anormal de la vagina, dolores de cabeza de tipo migrañoso o dolores de cabezas intensos que recurren, problemas repentinos de visión, ictericia o aumento de la tensión arterial, acuda su médico.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa); E-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario (AEMPS), España [en línea] < <https://cima.aemps.es/> > [Consultado: 21/07/2023].
2. Compendio de Medicamentos electrónicos (EMC). Sistema de administración intrauterina. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1132/smpc#qref>
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 21/07/2023].
4. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 21/07/2023.]

SL-----Última Línea-----