

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosert One 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es levonorgestrel.

El sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La liberación inicial de levonorgestrel es de aproximadamente de 20 microgramos por día y disminuye progresivamente aproximadamente en un 70% después de 8 años.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación intrauterino (SLI).

El medicamento consta del SLI de levonorgestrel (figura 1b) y de un insertor. El insertor está parcialmente precargado con el SLI de levonorgestrel. El SLI está formado por un cuerpo de polietileno en forma de T (cuerpo en T) con un depósito del fármaco alrededor del eje vertical (figura 1a). El reservorio del fármaco está cubierto por una membrana opaca. El cuerpo en forma de T tiene un asa en el extremo del eje vertical y dos brazos horizontales en el extremo opuesto. Unido al asa del eje vertical se encuentra un hilo azul para facilitar la extracción. La estructura en forma de T de Levosert One contiene sulfato de bario, lo que lo hace visible en el examen radiológico.

El tamaño del cuerpo en T es de 32x32 mm y el diámetro del tubo de inserción es de 4,8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

Tratamiento del sangrado menstrual abundante. Levosert One puede ser particularmente útil en mujeres con un sangrado menstrual abundante que necesiten un anticonceptivo (reversible).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Levosert One se inserta en la cavidad uterina y es eficaz durante ocho años en la indicación de anticoncepción y ha demostrado eficacia durante 3 años en la indicación de sangrado menstrual abundante. Por lo tanto, el sistema deberá retirarse o sustituirse transcurridos de 8 años de uso, o antes si reaparece el sangrado menstrual abundante o molesto.

Inserción

Se recomienda encarecidamente que la inserción de Levosert One sea realizada únicamente por profesionales sanitarios con experiencia en la inserción de SLI y/o que hayan recibido formación sobre el procedimiento de inserción de Levosert One.

Antes de la inserción, la paciente debe haber sido examinada cuidadosamente para detectar cualquier contraindicación para la inserción del SLI. Se debe excluir el embarazo antes de la inserción. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de utilizar este medicamento. Levosert One no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital (véanse la sección 4.3 y la sección 4.4 bajo Exploración médica).

Anticoncepción y sangrado menstrual abundante

Tabla 1. Cuándo insertar Levosert One en mujeres en edad fértil

Inicio con Levosert One	<ul style="list-style-type: none"> - Levosert One debe insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. En este caso, Levosert One proporcionará protección anticonceptiva desde la inserción y no será necesario otro método anticonceptivo de apoyo. - Si la inserción en el plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación no es posible o si la mujer no experimenta ciclos menstruales regulares, Levosert One puede ser insertado en cualquier momento del ciclo menstrual siempre que el profesional sanitario pueda excluir de forma fiable la posibilidad de una concepción previa. Sin embargo, en este caso, la protección anticonceptiva inmediata no está asegurada desde la inserción. Por tanto, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales en los siguientes 7 días para evitar el embarazo.
Inserción postparto	Adicionalmente a las instrucciones ya mencionadas Levosert One: Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas después del parto. Si la involución se retrasase considerablemente, habría que valorar esperar hasta las 12 semanas posparto.
Inserción después de un aborto producido durante el primer trimestre	Levosert One se puede insertar inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre. En este caso no se necesita otro método anticonceptivo de apoyo.
Sustitución de Levosert One	Levosert One puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo menstrual. En este caso no se necesita otro método anticonceptivo de apoyo.
Cambio desde otro método anticonceptivo (p. ej., anticonceptivos hormonales combinados, implante)	<ul style="list-style-type: none"> - Levosert One se puede insertar inmediatamente si se puede asegurar que la mujer no está embarazada. - Necesidad de anticoncepción de apoyo: Si han pasado más de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual, la mujer debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales o debe utilizar protección anticonceptiva adicional los siguientes 7 días.

En caso de una inserción difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción, se deberá considerar la posibilidad de perforación y se deberán tomar las medidas adecuadas como una exploración física y una ecografía.

Después de la inserción, la mujer debe ser re-examinada al cabo de 4 a 6 semanas para comprobar los hilos y asegurar que el dispositivo esté en la posición correcta. La exploración física sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial.

Retirada/Sustitución

Levosert One se extrae tirando suavemente de los hilos con pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina en una ecografía, éste podría extraerse mediante unas pinzas de tenáculo estrechas. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica. Tras la extracción de Levosert One, se debe examinar el dispositivo para asegurar que se extrae intacto.

Durante extracciones difíciles, se han descrito casos aislados en los que el cilindro que contiene la hormona se desliza sobre los brazos laterales, ocultándolos dentro del cilindro. Esta situación no requiere más intervención una vez se ha comprobado la integridad del SLI. Las protuberancias de los brazos laterales habitualmente previenen el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo en forma de T.

Continuación de la anticoncepción después de la extracción

- Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del sistema original. Si la usuaria no desea continuar usando el mismo método pero no desea un embarazo, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la mujer esté experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se retirase en cualquier otro momento del ciclo menstrual o si la mujer no estuviera experimentando ciclos regulares y la mujer hubiese mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, se debe considerar el riesgo de embarazo. Para asegurar una anticoncepción continuada, se debe utilizar un método anticonceptivo barrera (como el preservativo) al menos 7 días antes de la extracción. Después de la extracción, se debe utilizar inmediatamente el nuevo método anticonceptivo (seguir las instrucciones de uso del nuevo método anticonceptivo).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Levosert One no se ha estudiado en pacientes de menos de 16 años de edad. Levosert One no se debe utilizar antes de la menarquia.

Pacientes de edad avanzada

No hay indicación de uso de Levosert One en mujeres postmenopáusicas.

Insuficiencia hepática

Levosert One está contraindicado en pacientes con tumor hepático u otra hepatopatía grave o aguda (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Levosert One no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

Forma de administración

Debe ser insertado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. No reesterilizar. Para un solo uso. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. Si se rompe el sellado del envase estéril, el producto debe desecharse (ver en la sección 6.6 las instrucciones para su eliminación). No utilizar si el envase interno está abierto o dañado. No insertar después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en el blíster termoformado con cubierta despegable después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Levosert One incluye una tarjeta recordatorio para la paciente dentro del envase exterior. Rellenar la tarjeta y entregarla a la paciente tras la inserción.

Preparación para la inserción

- Examine a la paciente para descartar contraindicaciones para la inserción de Levosert One (ver secciones 4.3 y 4.4 bajo Exploración médica).

- Coloque un espéculo, visualice el cuello uterino y, a continuación, haga una limpieza minuciosa del cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- El profesional sanitario puede contar con la colaboración de personal auxiliar si lo considera necesario.
- Sujete el labio anterior del cuello uterino con unas pinzas tenáculo u otras pinzas para estabilizar el útero. Si el útero está en retroversión, puede ser más apropiado sujetar el labio posterior del cuello uterino. Aplique una ligera tracción sobre el forceps para enderezar el canal cervical. La pinza debe permanecer en su posición y se debe mantener una tracción suave sobre el cuello uterino durante todo el procedimiento de inserción.
- Haga avanzar una sonda uterina a través del canal cervical hasta el fondo para medir la profundidad. Si la profundidad uterina es $< 5,5$ cm interrumpir el procedimiento. Confirme la dirección de la cavidad uterina y excluya cualquier evidencia de anomalías intrauterinas (p. ej., septo, miomas submucosos) o un anticonceptivo intrauterino previamente insertado que no haya sido retirado. Si encuentra dificultad, considere la dilatación del canal cervical. Si se requiere dilatación cervical, se debe considerar el uso de analgésicos y/o un bloqueo paracervical.

Levosert One se inserta en la cavidad uterina utilizando con el dispositivo de inserción proporcionado, siguiendo atentamente las instrucciones de inserción incluidas en la caja que contiene el SLI Levosert One.

4.3. Contraindicaciones

- ☐ Embarazo o sospecha del mismo;
- ☐ Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
- ☐ Infección del tracto genital inferior;
- ☐ Endometritis postparto;
- ☐ Aborto séptico en los últimos tres meses;
- ☐ Cervicitis, displasia cervical;
- ☐ Neoplasia maligna uterina o cervical sospechada o confirmada;
 - o hepático u otra enfermedad hepática grave o aguda;
 - o nalgía uterina congénita o adquirida, incluyendo miomas si éstos distorsionan la cavidad uterina;
 - o rragia uterina anómala no diagnosticada;
- ☐ Afecciones asociadas con una mayor susceptibilidad a infecciones;
- ☐ Tumores dependientes de hormonas, como el cáncer de mama, actuales o sospechados (ver sección 4.4);
- ☐ Neoplasias malignas agudas que afecten a la sangre o leucemias, excepto si están en remisión;
- ☐ Enfermedad trofoblastica; Mantenga la presión hacia adelante en el deslizador AZUL mientras los niveles de hCG permanezcan elevados;
- ☐ Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.

4.4. Advertencias y precauciones de empleo

Exploración médica

Previamente a la inserción, se debe hacer una anamnesis personal y familiar completa. La exploración física deberá guiarse por este documento y por las contraindicaciones y advertencias. Se deberá medir el pulso y la presión arterial y se realizará una exploración pélvica con ambas manos para establecer la orientación del útero. Antes de la inserción, debe descartarse el embarazo y la infección genital debe ser tratada con éxito. Se debe advertir a las mujeres de que Levosert One no protege contra el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual (consulte la sección que sigue sobre infecciones pélvicas).

Se debe volver a examinar a la paciente pasadas de 4 a 6 semanas tras la inserción para comprobar los hilos y asegurarse de que el dispositivo está en la posición correcta. Deben realizarse revisiones adicionales cuando esté clínicamente indicado, adaptadas individualmente a cada mujer, en lugar de como procedimiento rutinario.

Se debe alentar a las mujeres a someterse a las pruebas de detección de cáncer de cuello de útero y de mama que correspondan a su edad.

Levosert One no debe emplearse como anticonceptivo postcoital.

Afecciones en las que Levosert One puede utilizarse con precaución

Levosert One puede utilizarse con precaución tras la consulta con un especialista, o se deberá considerar la extracción del sistema, si alguna de las siguientes afecciones existe o surge por primera vez durante el tratamiento:

- Migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria.
- Cefaleas de gravedad o frecuencia inusual.
- Ictericia.
- Incremento notable de la presión arterial.
- Neoplasias malignas que afecten a la sangre o leucemias en remisión.
- Uso de tratamiento crónico con corticosteroides.
- Antecedentes de quistes ováricos funcionales sintomáticos.
- Enfermedad arterial grave activa o previa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.
- Factores de riesgo de enfermedad arterial graves o múltiples.
- Enfermedad trombótica arterial o cualquier enfermedad embólica actual.
- Tromboembolismo venoso agudo.

Levosert One se puede utilizar con precaución en mujeres que padecen cardiopatías congénitas o valvulopatías con riesgo de endocarditis infecciosa.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de pólipos o cáncer del endometrio y, en estos casos, deben considerarse las medidas diagnósticas.

En general, se debe alentar a las mujeres que usan Levosert One a que dejen de fumar.

Advertencias y precauciones de inserción / extracción

Información general: La inserción y extracción pueden estar asociadas con algo de dolor y sangrado. En caso de una inserción difícil y/o de dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, se debe realizar una exploración física y una ecografía inmediatamente para descartar la perforación del cuerpo o cuello uterino (ver también “Perforación”).

El procedimiento puede precipitar un desmayo como reacción vasovagal o un ataque en una paciente epiléptica. En caso de signos tempranos de crisis vasovagal, puede ser necesario abandonar la inserción o retirar el sistema. La mujer debe permanecer en posición supina, con la cabeza más baja y las piernas elevadas a la posición vertical si es necesario para restablecer el flujo sanguíneo cerebral. Se deben mantener abiertas las vías respiratorias; se debe tener siempre un respirador a mano. La bradicardia persistente se puede controlar con atropina intravenosa. Se podrá administrar oxígeno si está disponible.

Perforación: La perforación del cuerpo o cérvix uterino puede darse, con más frecuencia durante la inserción, aunque puede que no sea detectada hasta algún tiempo después. Esto se puede asociar con dolor intenso y hemorragia continuada. Si se sospecha una perforación se deberá extraer el sistema lo antes posible; puede ser necesaria cirugía.

La incidencia de perforación durante o tras la inserción de Levosert One en el ensayo clínico, que excluyó mujeres en periodo de lactancia, fue del 0,1%.

En un amplio estudio de cohortes no intervencional comparativo prospectivo con usuarias de SLI/ DIU (N=61.448 mujeres), la incidencia de perforación fue 1,3 (95% IC: 1,1-1,6) por cada 1.000 inserciones en el total del estudio; 1,4 (95% IC: 1,1-1,8) por cada 1.000 inserciones en la cohorte para otro SLI de levonorgestrel y 1,1 (95% IC: 0,7-1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre.

El estudio mostró que tanto estar en periodo de lactancia en el momento de la inserción como la inserción hasta 36 semanas después del parto, estaban asociados con un riesgo aumentado de perforación. (ver Tabla 2). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de SIU/DIU insertado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por 1.000 inserciones durante todo el estudio, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres parás)

	Lactancia en el momento de inserción	No lactancia en el momento de inserción
Inserción \leq 36 semanas tras el parto	5.6 (95% CI 3,9-7,9; n=6.047 inserciones)	1.7 (95% CI 0,8-3,1; n=5,927 inserciones)
Inserción >36 semanas tras el parto	1.6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 inserciones)	0.7 (95% CI 0,5-1,1; n=41.910 inserciones)

La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años.

El riesgo de perforación puede incrementarse en inserciones postparto (ver sección 4.2), en mujeres en periodo de lactancia y mujeres con útero en retroversión fija.

La re-exploración tras la inserción debe seguir las recomendaciones descritas bajo el título “Exploración médica” arriba, que pueden adaptarse según se indique clínicamente en mujeres con factores de riesgo para perforación.

Infección pélvica: En usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre, la tasa más alta de infecciones pélvicas se da durante el primer mes tras la inserción y disminuye después.

Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad inflamatoria pélvica son tener múltiples compañeros sexuales, coitos frecuentes y ser joven. La infección pélvica puede tener consecuencias serias, puesto que puede perjudicar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico. Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede darse infección grave o septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI, aunque esto es extremadamente raro.

En el caso de mujeres que usan utilizan Levosert One con síntomas y signos que sugieran infección pélvica, están indicadas las exploraciones bacteriológicas, y se recomienda la monitorización incluso con síntomas discretos y se deben iniciar los antibióticos apropiados. No hay necesidad de extraer Levosert One a menos que los síntomas no se resuelvan en las siguientes 72 horas o a menos que la mujer desee que le retiren Levosert One. Levosert One debe extraerse si la mujer experimenta endometritis o infección pélvica recurrentes, o en caso de que una infección aguda sea grave.

Complicaciones que llevan al fallo

Expulsión: En los ensayos clínicos con Levosert One, para la indicación de anticoncepción, la incidencia de expulsión fue baja (<4% de las inserciones) y del mismo orden que la notificada para otros DIUs y SLIs. El sangrado o el dolor pueden ser síntomas de expulsión parcial o completa de Levosert One. Sin embargo, el dispositivo puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer sea consciente de ello, dando lugar a la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Levosert One 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 (incluyendo las mujeres que utilizan Levosert One 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 de Levosert One 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 Levosert One.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Levosert One.

Un Levosert One parcialmente expulsado debe extraerse, pudiendo insertarse uno nuevo en el momento de la extracción, siempre que se haya descartado el embarazo.

Pérdida de los hilos de extracción: Si los hilos de extracción no se visualizan en el cérvix en los reconocimientos de control, primero debe excluirse la existencia de embarazo. Los hilos pueden haberse retraído al interior del útero o del canal cervical y puede que reaparezcan durante el próximo periodo menstrual. Si no se encuentran, pueden haberse roto, el sistema puede haber sido expulsado o, raras veces, el dispositivo puede estar fuera del útero tras haber perforado el mismo. Se debe programar una ecografía para ubicar el dispositivo y se debe aconsejar el uso de un método anticonceptivo alternativo mientras tanto. Si la ecografía no localiza el dispositivo y no hay signos de su expulsión, se deberá hacer una radiografía simple abdominal para descartar que el dispositivo esté fuera del útero.

Irregularidades en el sangrado

Sangrado irregular: Levosert One normalmente logra una reducción significativa de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Un aumento del flujo menstrual o un sangrado inesperado puede ser indicativo de la expulsión del dispositivo. Si la menorragia persiste, se debe volver a reconocer a la mujer. Se debe realizar una evaluación de la cavidad uterina mediante una ecografía. También se debe considerar una biopsia endometrial.

Riesgo en mujeres premenopáusicas

Puesto que durante los primeros meses del tratamiento en mujeres premenopáusicas puede aparecer sangrado/manchado irregular, se recomienda excluir cualquier patología del endometrio antes de insertar Levosert One.

Cuándo comprobar si hay embarazo en mujeres en edad fértil: La posibilidad de un embarazo debe considerarse si la menstruación no se presenta en las seis semanas del inicio de la menstruación anterior y se debe excluir la posibilidad de que se haya expulsado el dispositivo. No es necesario repetir una prueba de embarazo en mujeres con amenorrea a menos que esté indicado por otros síntomas. En mujeres en edad fértil, la oligomenorrea y/o la amenorrea se desarrollan gradualmente en alrededor del 20% de las usuarias. Para más detalle sobre las tasas de amenorrea, ver sección 5.1.

Consejos sobre la revisión del tratamiento de la menorragia: Levosert One normalmente logra una reducción significativa de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Si no se logra una reducción significativa de la pérdida de sangre en dicho periodo, se deben considerar tratamientos alternativos.

Otros riesgos durante el uso

Embarazo ectópico: El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias del SLI de levonorgestrel es bajo. No obstante, cuando una mujer se queda embarazada con Levosert One *in situ*, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta. Se debe considerar la posibilidad de embarazo ectópico en caso de dolor en el bajo abdomen, especialmente en conexión con la ausencia de periodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar.

En el ensayo clínico llevado a cabo, la incidencia general de embarazo ectópico con Levosert One, fue de aproximadamente de 0,12 por 100 mujeres-año. Se debe aconsejar a las mujeres que estén considerando el uso de Levosert One sobre los signos, síntomas y riesgos de embarazo ectópico. Se debe considerar y evaluar la posibilidad de embarazo ectópico en mujeres que se quedan embarazadas mientras están utilizando Levosert One.

Las mujeres con un historial previo de embarazo ectópico, ligadura de trompas o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. El riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tienen un historial

previo de embarazo ectópico y uso de Levosert One no se conoce. En el caso de dolor en el bajo abdomen debería considerarse la posibilidad de embarazo ectópico, especialmente en conexión con la ausencia de periodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar. Un embarazo ectópico puede necesitar de cirugía o puede resultar en la pérdida de la fertilidad.

Quistes ováricos: Los ciclos ovulatorios con ruptura folicular se presentan normalmente en mujeres en edad fértil. A veces, la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En un ensayo clínico con Levosert One en el que participaron 280 mujeres que presentaban sangrado menstrual abundante de las cuales 141 recibieron Levosert One, se notificaron quistes ováricos (sintomáticos y asintomáticos) en el 9,9% de pacientes en los 12 meses posteriores a la inserción. En un ensayo clínico de Levosert One en el que participaron 1.751 mujeres, se produjeron quistes ováricos sintomáticos en aproximadamente 4,5% de las mujeres que utilizaron Levosert One y el 0,3% de mujeres discontinuaron el uso de Levosert One debido a la aparición de un quiste ovárico.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente en un plazo de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Solo en raras ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica.

Trastornos psiquiátricos: Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Cáncer de mama:

Riesgo en mujeres premenopáusicas

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales combinados (AOCs), principalmente preparados con estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama.

El riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de métodos anticonceptivos de solo progestágeno (anticonceptivos orales de solo progestágeno [PPS], implantes e inyectables), incluido Levosert One, es probablemente de magnitud similar al riesgo asociado con los AOCs. No obstante, para las formulaciones de solo progestágeno, la evidencia se basa en una población de usuarias mucho más reducida por lo que es menos concluyente que para los AOCs.

Información general

Tolerancia a la glucosa: Levonorgestrel en dosis bajas puede afectar a la tolerancia a la glucosa y se deben controlar las concentraciones glucémicas en sangre en las usuarias de Levosert One que sean diabéticas.

La estructura en T de Levosert One contiene sulfato de bario por lo que puede ser vista con rayos X

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los progestágenos puede incrementarse con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas metabolizantes de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., griseofulvina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Por otro lado, las sustancias que se sabe que inhiben los enzimas que metabolizan fármacos (p. ej., itraconazol, ketoconazol) pueden incrementar las concentraciones séricas de levonorgestrel.

La influencia de estos fármacos sobre la eficacia anticonceptiva de Levosert One se desconoce, pero no se cree que sea de gran importancia debido al mecanismo de acción local.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Levosert One no debe utilizarse en caso de embarazo o sospecha del mismo. En caso de un embarazo accidental con Levosert One *in situ* (ver la sección 5), se deberá descartar el embarazo ectópico (ver la sección 4.4), se debe retirar el sistema y se debe considerar la interrupción del embarazo puesto que existe un alto riesgo de complicaciones del mismo (aborto, parto prematuro, infección y septicemia).

La extracción de Levosert One o la exploración del útero pueden provocar un aborto espontáneo. Si estos procedimientos no fueran posibles o si la mujer deseara continuar con la gestación, se le debe informar sobre los riesgos y, en consecuencia, hacer un estrecho seguimiento de la gestación. Se debe indicar a la mujer que comunique todos los síntomas que sugieran complicaciones del embarazo, como dolor abdominal espástico con fiebre.

Exposición local a levonorgestrel

Además, no se puede excluir un mayor riesgo de efectos virilizantes en el feto femenino debido a la exposición intrauterina a levonorgestrel. Se han dado casos aislados de masculinización de los genitales externos del feto femenino después de la exposición local a levonorgestrel durante el embarazo con un SLI de levonorgestrel colocado.

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis de levonorgestrel se transfiere durante el embarazo. Puesto que no se espera riesgo para el bebé, la lactancia puede continuar durante el uso de Levosert One. Se ha notificado en raras ocasiones sangrado uterino en mujeres que han usado un SLI de levonorgestrel durante la lactancia.

Fertilidad

El uso del SLI de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad femenina tras la extracción del SLI.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Levosert One no tiene influencia conocida sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción y disminuyen durante el uso prolongado.

Las reacciones adversas muy frecuentes (que se presentan en más de 10% de las usuarias) incluyen sangrado uterino/vaginal, incluido el manchado, oligomenorrea, amenorrea (ver sección 5.1) y quistes benignos de ovario.

La frecuencia de quistes benignos de ovario depende del método diagnóstico utilizado. La mayoría de los folículos son asintomáticos y desaparecen en tres meses. En un ensayo clínico, de un total de 280 participantes, se notificaron 52 casos de quistes ováricos, de estos 25 con SLI de levonorgestrel.

La tabla 3, a continuación, presenta las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes: ≥ 1/10	Frecuentes: ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 to < 1/100	Raras: ≥ 1/10.000 to < 1/1.000
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas vaginales, infecciones micóticas vulvovaginales			
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad, incluyendo exantema, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo, nerviosismo, disminución de la libido		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña, presíncope	Síncope	
Trastornos vasculares		Mareo		
Trastornos gastrointestinales		Dolor/malestar abdominal, náuseas, distensión abdominal, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Alopecia, hirsutismo, prurito, eczema, cloasma/hiperpigmentación de la piel	Exantema, urticaria
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Embarazo ectópico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino/vaginal, incluyendo manchado, oligomenorrea, amenorrea Quistes ováricos benignos	Dolor pélvico Dismenorrea Flujo vaginal Vulvovaginitis Sensibilidad mamaria Dolor mamario Dispareunia, espasmo uterino	Perforación uterina * Enfermedad inflamatoria pélvica Endometritis Cervicitis Prueba de Papanicolaou normal, clase II	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor durante la inserción, Sangrado durante la inserción	Dispositivo anticonceptivo intrauterino expulsado	Edema	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		

* Esta frecuencia está basada en un amplio estudio observacional de cohortes comparativo prospectivo en usuarias de SIU/DIU, que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto, son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con SLI de levonorgestrel en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia, la frecuencia de perforación fue “rara”.

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI (ver sección 4.4).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Cuando una mujer se queda embarazada con Levosert One *in situ*, aumenta el riesgo relativo de embarazo ectópico (ver sección 4.4 y sección 4.6).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se han notificado casos de cáncer de mama en usuarias de SLI de levonorgestrel (frecuencia no conocida, ver sección 4.4).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en relación con el procedimiento de inserción o extracción de Levosert One: dolor, sangrado y reacción vasovagal relacionada con la inserción, con mareo o síncope (ver sección 4.4). El procedimiento también puede precipitar una crisis en pacientes con epilepsia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticonceptivos intrauterinos, DIU plásticos con progestágenos, Código ATC: G02BA03

Levonorgestrel es un progestágeno empleado en ginecología de distintas formas: como componente progestagénico en anticonceptivos orales, en la terapia hormonal sustitutiva o aisladamente para la anticoncepción en minipíldoras e implantes subdérmicos. Levonorgestrel también puede administrarse directamente en la cavidad uterina mediante un SLI. Esta última forma permite una dosis diaria muy baja, ya que la hormona se libera directamente al órgano diana.

El mecanismo de acción anticonceptivo del SLI de levonorgestrel se basa principalmente en los efectos hormonales que producen los siguientes cambios:

- Prevención de la proliferación del endometrio
- Espesamiento del moco cervical que inhibe el paso del esperma
- Supresión de la ovulación en algunas mujeres.

También es de esperar que la presencia física del sistema en el útero contribuya en una pequeña medida a su efecto anticonceptivo.

En la menorragia idiopática, la prevención de la proliferación del endometrio es el mecanismo de acción más probable del SLI de levonorgestrel en la reducción de la pérdida de sangre.

Eficacia clínica

Estudio en anticoncepción

Cuando se inserta de acuerdo con las instrucciones de inserción, Levosert One ofrece una protección anticonceptiva. La eficacia anticonceptiva de Levosert One se investigó en un amplio ensayo clínico. La tasa acumulada de embarazo calculada como índice de Pearl (PI) en mujeres de entre 16 a 35 años, al inicio del estudio fue de 0,15 (95% IC: 0,02, 0,55) al final del año 1 y 0,18 (95% IC: 0,09, 0,33) al final del año 8. Los índices de Pearl acumulados y anual se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3: Índice Pearl acumulado y anual en la Población de Eficacia Primaria (16-35 años al inicio del estudio)

Año	Embarazos	Número de sujetos *	Acumulado			Por año		
			Ciclos	IP	(95% IC)	Ciclos	IP	(95% IC)
Año 1	2	1,276	17.175	0,15	(0,02, 0,55)	17.175	0,15	(0,02, 0,55)
Año 2	4	1,035	31.380	0,25	(0,09, 0,54)	14.205	0,37	(0,10, 0,94)
Año 3	1	860	43.140	0,21	(0,08, 0,43)	11.760	0,11	(0,00, 0,62)
Año 4	1	720	53.031	0,20	(0,08, 0,39)	9.891	0,13	(0,00, 0,73)
Año 5	1	597	61.368	0,19	(0,09, 0,36)	8.337	0,16	(0,00, 0,87)
Año 6	0	500	68.284	0,17	(0,08, 0,33)	6.916	0,00	(0,00, 0,69)
Año 7**	2	406	73.930	0,19	(0,10, 0,35)	5.646	0,46	(0,06, 1,66)
Año 8**	0	302	78.229	0,18	(0,09, 0,33)	4.299	0,00	(0,00, 1,12)

IC = Intervalo de confianza, IP = Índice de Pearl

*completado el año respectivo

**406 y 302 usuarias completaron el Año 7 y el Año 8, respectivamente, 380 y 257 sujetos tenían ≤ 39 años al inicio de los respectivos años de uso

Análisis complementarios para el año 7 y el año 8 del IP no acumulado por año excluyendo del denominador los ciclos de 28 días durante los cuales un sujeto informó del uso de otro método anticonceptivo durante uno o más días y utilizando un subgrupo de la población de la eficacia limitado a los sujetos que tenían 35 años o menos al inicio del año tuvieron un total de 3.873 x ciclos de 28 días con un IP de 0,67 (0,08, 2,42) y un total de 2.677 x ciclos de 28 días con un IP de 0,00 (0,00, 1,79), respectivamente.

El 19% de las usuarias de Levosert One experimentaron amenorrea al finalizar el primer año de uso, el 27% al finalizar el segundo año de uso, el 36% al finalizar el tercer año de uso, el 37% al finalizar el cuarto año de uso, el 40% al final del quinto año de uso, 40% al final del sexto año de uso, 39% al final del séptimo año de uso, y 39% al final del octavo año de uso.

Sangrado menstrual abundante

En el ensayo clínico que evalúa mujeres con sangrado menstrual abundante (≥ 80 ml por ciclo menstrual), Levosert One consigue una reducción significativa de la pérdida de sangre entre los 3 a 6 meses de tratamiento. El volumen de sangrado menstrual en mujeres con sangrado menstrual abundante disminuyó al final de los tres meses de uso y se mantuvo una reducción durante el estudio (12 meses), con sangrado menstrual abundante causado por miomas submucosos puede responder de forma menos favorable. El efecto se mantuvo durante la fase de extensión del estudio (hasta 36 meses). La reducción del sangrado favorece el aumento de hemoglobina sanguínea en pacientes con sangrado menstrual abundante.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La tasa de liberación inicial in vivo del levonorgestrel de Levosert One es de 20,4 microgramos/día y disminuye a 17,7 microgramos/día durante el primer año, 15,3 microgramos/día durante el segundo año, 13,3 microgramos/día durante el tercer año, 11,5 microgramos/día durante el cuarto año, 10,0 microgramos/día durante el quinto año, 8,7 microgramos/día durante el sexto año, 7,5 microgramos/día durante el séptimo año, y 6,5 microgramos/día durante el octavo año. El levonorgestrel se libera directamente en la cavidad uterina con bajas concentraciones plasmáticas (252 ± 123 pg/ml 7 días después de la inserción y 88 ± 37 pg/ml después de 8 años), lo que produce solo efectos sistémicos menores.

Distribución

El levonorgestrel se une ampliamente a proteínas (principalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales [SHBG]). Menos del 2% del levonorgestrel circulante está presente como esteroide libre. El volumen aparente medio de distribución de levonorgestrel es de aproximadamente de 106 litros.

Biotransformación

El levonorgestrel es ampliamente metabolizado a un gran número de metabolitos inactivos. Las vías metabólicas más importantes son la reducción del grupo $\Delta 4-3$ -oxo y la hidroxilación en las posiciones 2α , 1β y 16β , seguida de la conjugación. CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo oxidativo de levonorgestrel. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que las reacciones de biotransformación mediadas por CYP pueden ser de menor relevancia para levonorgestrel en comparación con la reducción y la conjugación.

Eliminación

La farmacocinética de levonorgestrel ha sido investigada en profundidad y comunicada en la literatura médica. Una semivida de 20 horas se considera la mejor estimación, aunque algunos estudios han proporcionado valores tan cortos como 9 horas y otros tan largos como 80 horas. Otro hallazgo importante, aunque de acuerdo con la experiencia con otros esteroides sintéticos, han sido las marcadas diferencias en la tasa de aclaramiento metabólico entre individuos, incluso cuando la administración se hizo por vía intravenosa.

El aclaramiento total de levonorgestrel del plasma es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Solo trazas de levonorgestrel son excretadas en forma inalterada. Los metabolitos son excretados con las heces y orina a una proporción de excreción de aproximadamente 1. La vida media de la excreción, que está representada principalmente por los metabolitos, es de aproximadamente 1 día.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos aparte de la información que ya se incluye en otras secciones de la ficha técnica. Estos datos se basan en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que levonorgestrel puede suponer un riesgo para el medio acuático.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Reservorio de polidimetilsiloxano (PDMS)
Membrana de polidimetilsiloxano (PDMS)
Cuerpo en forma de T de polietileno de baja densidad con un 20-24% de sulfato de bario
Hilo de polipropileno
Azul de ftalocianina de cobre

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original y mantener el blíster sellado en la caja exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El SLI Levosert One con el dispositivo de inserción se presenta acondicionado de forma individual en un blíster de plástico termoformado con cubierta despegable. El blíster estéril se acondiciona en una caja con el prospecto y la tarjeta recordatorio para la paciente.

Tamaño de los envases:

1 sistema de liberación intrauterino con dispositivo de inserción.
5 sistemas de liberación intrauterinos con dispositivo de inserción.
Multipack con 5 sistemas de liberación intrauterinos con dispositivo de inserción.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como la técnica de inserción es diferente de la de otros dispositivos intrauterinos, se debe hacer especial hincapié en la formación sobre la técnica de inserción correcta. Las instrucciones especiales para la inserción se encuentran en el envase.

Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para la inserción. Cada dispositivo debe manipularse con precauciones asépticas. Una vez insertado Levosert One, el insertor debe desecharse.

El principio activo levonorgestrel persiste en el medio ambiente.

Si se rompe el sellado del sobre estéril, el dispositivo que se encuentra en su interior debe eliminarse de acuerdo con las directrices locales para la manipulación de residuos de riesgo biológico. Del mismo modo, una vez extraído Levosert One y el dispositivo aplicador deben eliminarse de la misma manera. El envase exterior de cartón y el envase blíster interior con tapa despegable pueden tratarse como residuos domésticos.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>