

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levosert 20 mikrogram/24 timer intrauterint innlegg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoffet er levonorgestrel.

Det intrauterine innlegget inneholder 52 mg levonorgestrel. Den innledende frigjøringen av levonorgestrel er cirka 20 mikrogram per dag, og reduseres progressivt med omtrent 70 % etter 8 år.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intrauterint innlegg.

Dette produktet består av en innføringshylse og et intrauterint innlegg med levonorgestrel, som dras inn i tuppen av innføringshylsen. Komponentene i innføringshylsen er et innsettingsrør, stempel, målering, skjelett og glideknapp. Innlegget består av en hvit eller nesten hvit kjerne med hormon-elastomer, plassert på et T-formet skjelett og dekket med en opak membran, som regulerer frigjøringen av levonorgestrel. Det T-formede skjelettet har et øye i den ene vertikale enden og to horisontale armer i den andre enden. Uttakstråder er festet i øyet.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Prevensjonsmiddel.

Behandling av store menstruasjonsblødninger. Levosert kan være spesielt nyttig for kvinner med store menstruasjonsblødninger som trenger (reversibelt) prevensjonsmiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Levosert er effektiv i åtte år som prevensjonsmiddel og har vist seg å være effektiv i tre år mot store menstruasjonsblødninger. Derfor bør Levosert fjernes eller erstattes etter åtte års bruk, eller tidligere hvis store eller plagsomme menstruasjonsblødninger kommer tilbake.

Dersom brukeren ønsker å fortsette med samme metode, kan et nytt innlegg settes inn samtidig som det gamle tas ut. I så fall er det ikke nødvendig med tilleggsbeskyttelse.

Starte behandling

Hos kvinner i fertil alder settes Levosert inn i livmorhulen innen syv dager etter påbegynt menstruasjon. Det kan erstattes av et nytt innlegg når som helst i syklusen.

Innsetting post partum: For å redusere faren for perforasjon bør innsetting post partum utsettes til fullstendig involusjon av livmoren er oppnådd. Bør ikke settes inn tidligere enn seks uker etter fødselen.

Dersom pasienten opplever markant post partum-blødning og/eller smerte, må infeksjon eller andre årsaker utelukkes før innsetting. Levosert kan også settes inn umiddelbart etter abort i første trimester.

Pediatrisk populasjon

Levosert har ikke blitt studert hos pasienter under 16 år. Levosert skal ikke brukes før menarke.

Nedsatt leverfunksjon

Levosert er kontraindisert hos pasienter med levertumor eller annen akutt eller alvorlig leversykdom (se pkt. 4.3).

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Levosert leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før innsetting. Det eksponerte produktet skal håndteres med aseptisk prosedyre. Dersom forseglingen til den sterile emballasjen er brutt, må produktet kasseres (se pkt. 6.6 for instruksjoner for destruksjon).

Hvordan sette inn Levosert

Det anbefales på det sterkeste at Levosert kun settes inn av leger/helsepersonell som har erfaring i innsetting av intrauterint innlegg med levonorgestrel og/eller har tilstrekkelig opplæring i innsetting av intrauterint innlegg med levonorgestrel.

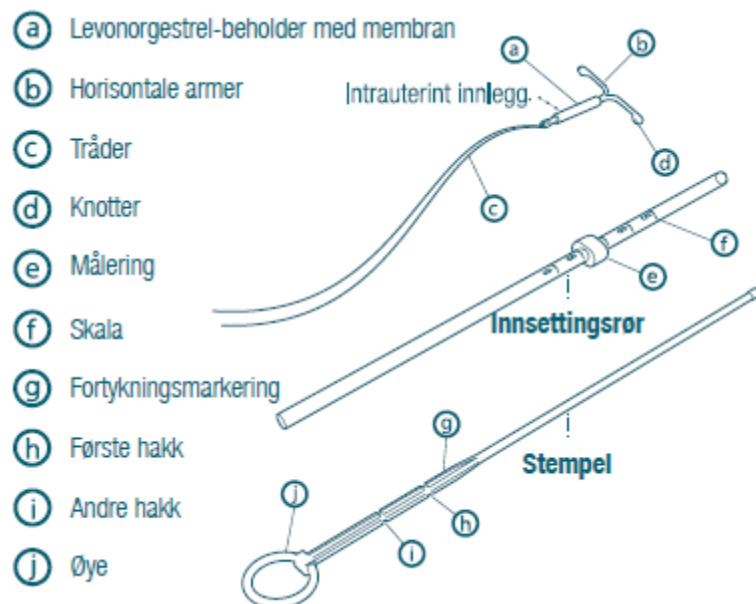
Ved vanskelig innsetting og/eller unormal smerte eller blødning under eller etter innsetting, vennligst referer til pkt. 4.4.

Levosert leveres steril etter å ha blitt sterilisert med etylenoksid. Må ikke resteriliseres. Kun til engangsbruk. Må ikke brukes hvis den indre emballasjen er skadet eller åpnet. Sett inn før den siste dagen i måneden som vises på etiketten.

Levosert settes inn med den gitte innføringshylsen i livmorhulen ved å følge instruksjonene for innsetting nøye.

Følgende instruksjon for innsetting vil leveres i pakningen som inneholder det intrauterine innlegget.

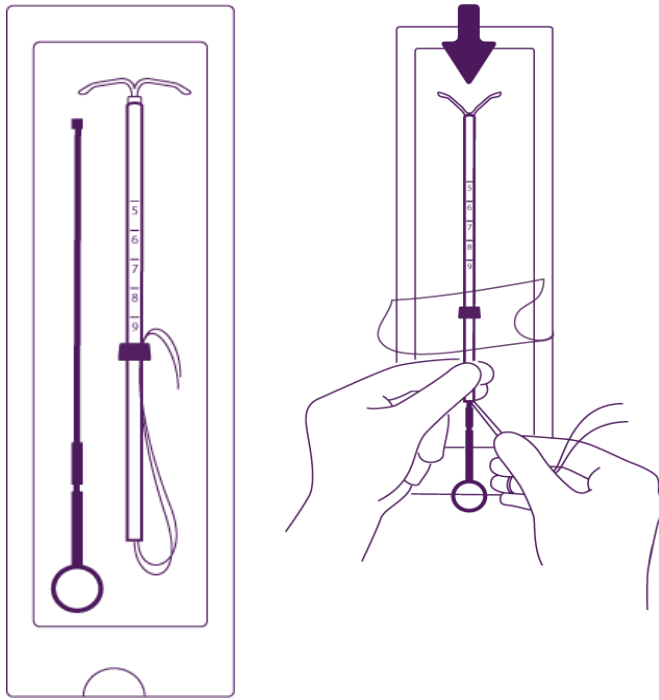
Vennligst les følgende instruksjoner for bruk nøye ettersom dette innsettingsinnlegget kan være forskjellig sammenlignet med andre intrauterine innlegg som du har brukt tidligere.



Bruksvilkår

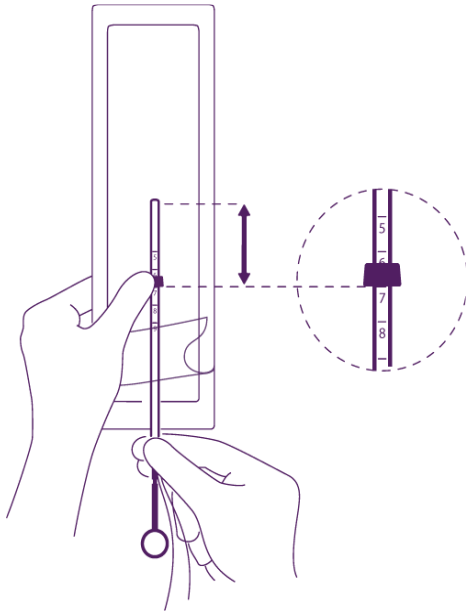
1. Hos kvinner i fertil alder, settes Levosert inn innen syv dager etter begynnelsen av menstruasjonen. Det kan erstattes av et nytt innlegg når som helst i syklusen.
2. Det anbefales på det sterkeste at Levosert kun settes inn av lege/helsepersonell som har tilstrekkelig opplæring og har lest disse instruksjonene nøye før innsetting av Levosert.
3. Levosert leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før innsetting. Det eksponerte produktet skal håndteres med aseptisk prosedyre. Må ikke brukes hvis den indre emballasjen er skadet eller åpnet.
4. Fastsett posisjon (anteversjon, retroversjon) og størrelse på uterus (livmor) ved å utføre en gynekologisk undersøkelse. Utelukk graviditet og kontraindikasjoner.
5. Plasser et spekulum og bruk egnet antiseptisk middel for å rengjøre vagina og cervix.
6. Bruk cervixdilatorer dersom det er diagnostisert cervikal stenose. Bruk ikke makt for å overkomme motstand. Dersom cervikal dilatasjon kreves, kan bruk av analgetika og/eller paracervikal blokk vurderes.
7. Grip cervix med en tenaculum-tang og trekk forsiktig for å stabilisere og innrette cervikalkanalen og livmorhulen.
8. Fastsett uterindybde med hystrometer. Dersom uterindybde er $< 5,5$ cm, må prosedyren avbrytes.

Forberedelse før innsetting



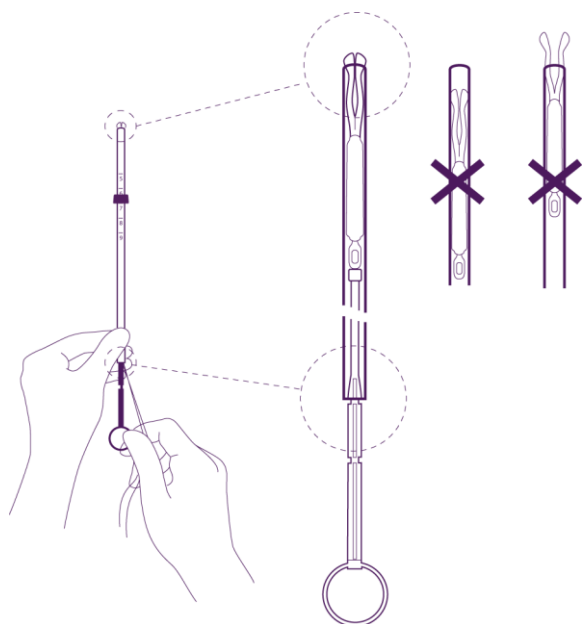
Før inn stempelet og det intrauterine innlegget i innsetningsrøret

Åpne blisterpakningen delvis (cirka 1/3 fra bunnen) og før inn stempelet i innsetningsrøret. Frigjør trådene fra måleringen. Trekk tråden for å føre inn det intrauterine innlegget i røret. Armene på det intrauterine innlegget må holdes horisontalt, parallelt til den flate siden av måleringen.



Posisjoner den nedre kanten av måleringen til sondemålet

Posisjoner den blå måleringen slik at den nedre kanten av måleringen indikerer verdiene funnet med hystrometer. De flate sidene av måleringen må alltid holdes parallelle med armene. Dette gjør det mulig for armene å åpnes riktig i livmorhulen.



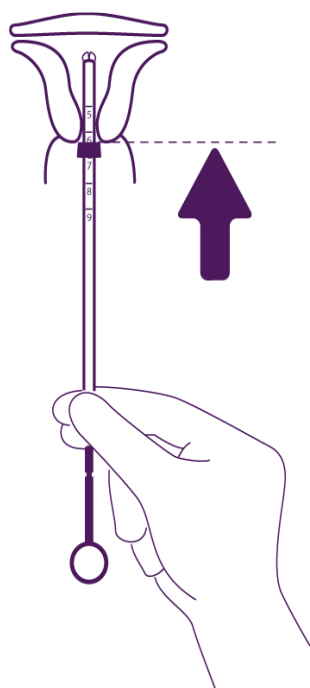
Juster posisjonen til det intrauterine innlegget i innsetningsrøret

Hold stampelet fast mens du trekker tråden og flytter røret for å justere posisjonen til det intrauterine innlegget.

Knottene på de horisontale armene må være tett opp mot hverandre, like over den øvre ekstremiteten på innsetningsrøret (se nærbilde 1) og den distale kanten av røret må være stilt inn på linje med det første hakket på stampelet (se nærbilde 2).

Dersom røret ikke er stilt inn på linje med det første hakket i stampelet, må du dra tråden mer fast.

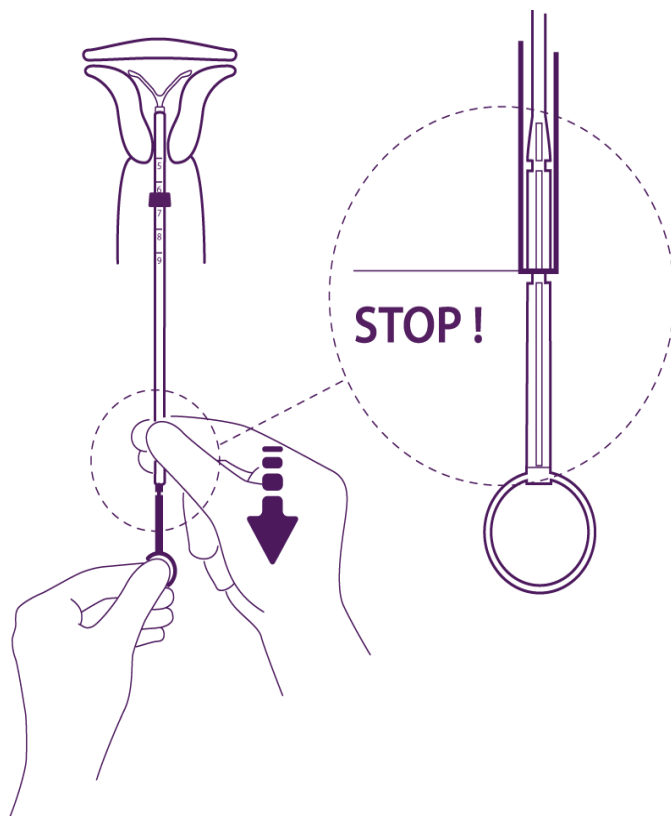
Innsetting



Sett anordningen inn i cervikalkanalen helt til den blå måleringen er i kontakt med cervix.

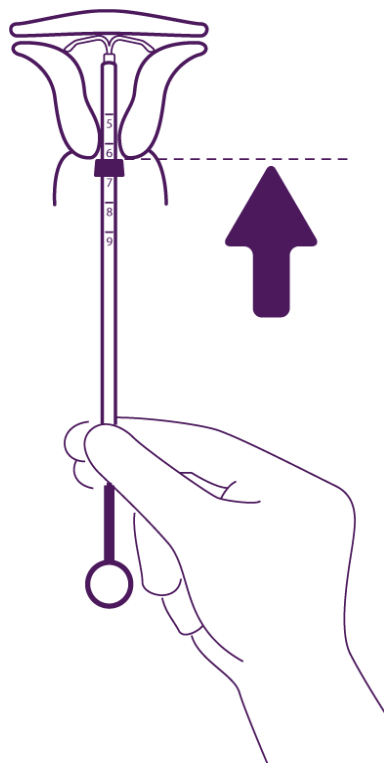
Ta hele anordningen ut av blisterpakningen ved å holde stempel og rør fast i korrekt justert posisjon.

Før anordningen inn i cervikalkanalen helt til den blå måleringen er i kontakt med cervix.



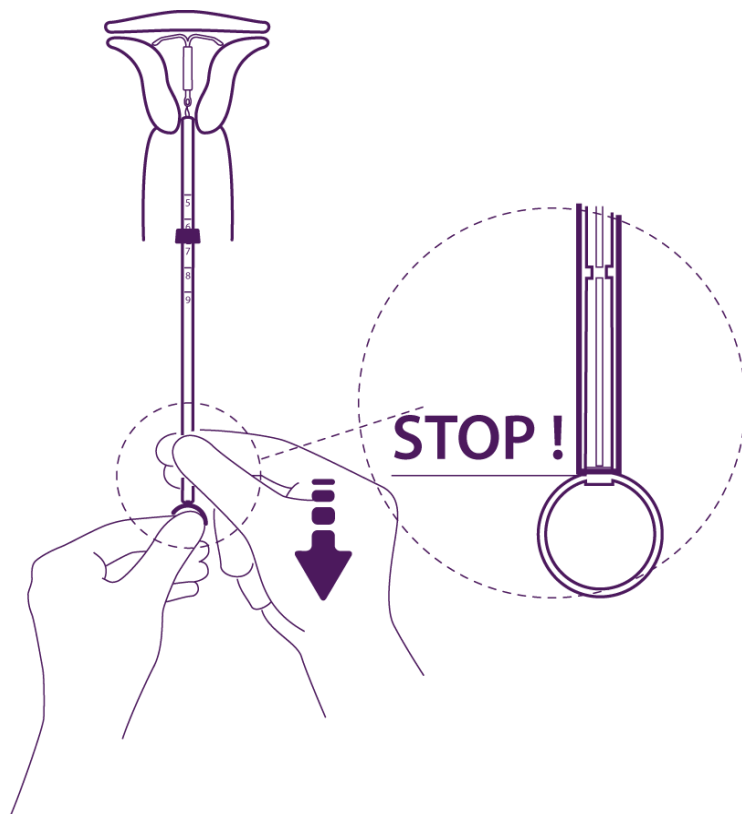
*Frigjør armene på
det intrauterine innlegget*

Hold stempelet, frigjør tråden og trekk
innsettingsrøret ned til den nederste kanten
når det andre hakket i stempelet.



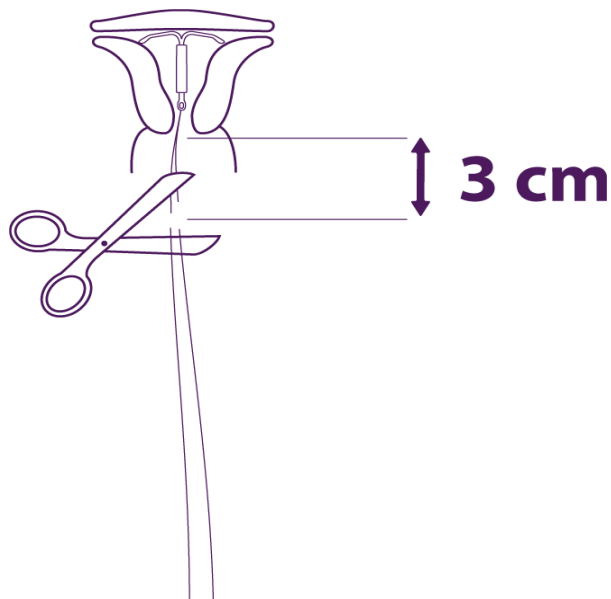
*Trykk det intrauterine innlegget mot
fundus*

For å posisjonere det intrauterine innlegget
i livmorhulen, må du trykke innsettingsrøret
samtidig med stempelet helt til den blå
måleringen kommer i kontakt med cervix
igjen.
Levosert er da riktig plassert i livmorhulen.



Frigjør det intrauterine innlegget fra røret inn i livmorhulen

Trekk innsettingsrøret ned til stempelringen uten å flytte på stampelet. Litt motstand markerer passasjen til utbulingen på stampelet. Trekk uansett ned røret til ringen på stampelet. Levosert frigjøres helt fra innsettingsrøret.



Fjern innsettingskomponentene etter rekkefølge og kutt trådene

Fjern i rekkefølge, først stampelet, deretter innsettingsrøret. Kutt trådene cirka 3 cm fra cervix.

Innsetting av Levosert er nå fullført

Viktig informasjon som må tas i betraktning under eller etter innsetting:

- Dersom du mistenker at det intrauterine innlegget ikke er i korrekt posisjon:
 - Kontroller innlegget med ultralyd eller annen hensiktsmessig radiologisk test.
 - Ved mistanke om feil innsetting, fjern Levosert. Ikke sett inn det samme intrauterine innlegget med Levosert etter at det har blitt fjernet.

VIKTIG!

Ved vanskelig innsetting og/eller uvanlig smerte eller blødning under eller etter innsetting, bør legeundersøkelse og ultralyd gjennomføres umiddelbart for å utelukke perforasjon av livmoren eller cervix. Legeundersøkelse alene (inkludert kontroll av trådene) er kanskje ikke nok til å utelukke delvis perforasjon. Fjern innlegget og sett inn et nytt, sterilt innlegg dersom det er nødvendig. Rapporter ethvert tilfelle av uterin perforasjon eller vanskeligheter med innsetting via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Fjerne Levosert

Levosert fjernes ved å trekke forsiktig i trådene med tang. Bruk av overdreven kraft/skarpe instrumenter under fjerning kan føre til at innlegget går i stykker. Dersom trådene ikke er synlige og innlegget er i livmorhulen, kan det fjernes ved å bruke et smalt tenaculum eller en intrauterin trådtrekker. Dette kan gjøre det nødvendig med dilatasjon av cervikalkanalen.

Dersom graviditet ikke er ønskelig, bør fjerningen utføres under menstruasjonen hos kvinner i fertil alder, såfremt pasienten later til å ha en menstruasjonssyklus. Dersom innlegget fjernes midt i syklusen og kvinnen har hatt samleie den siste uken, er det fare for graviditet. For å sikre vedvarende prevensjon skal det umiddelbart settes inn et nytt innlegg, eller en alternativ prevensjonsmetode skal være påbegynt.

Etter fjerning av Levosert må innlegget undersøkes for å sikre at det er intakt og fullstendig fjernet. Under vanskelige fjerninger, er det rapportert enkelttilfeller der innsettingsrøret har glidd over de horisontale armene og gjemt dem inne i røret. Denne situasjonen krever ingen videre oppfølging dersom det kan stadfestes at det intrauterine innlegget er intakt. Knottene på de horisontale armene forhindrer vanligvis at innsettingsrøret løsriver seg helt fra det T-formede skjelettet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent eller mistenkt graviditet
- Nåværende eller tilbakevendende bekkeninfeksjon
- Infeksjon i nedre genitaltrakt
- Post partum endometritt
- Infisert abort i løpet av de siste tre månedene
- Cervicitt, cervical dysplasi
- Mistenkt eller bekreftet malignitet i uterus (livmor) eller cervix (livmorhals)
- Levertumor eller annen akutt eller alvorlig leversykdom
- Medfødt eller ervervet anomali av uterus, inkludert fibromer dersom de påvirker livmorhulen
- Udiagnostisert unormal uterin blødning
- Tilstander som øker mottakelighet for infeksjoner
- Nåværende eller mistenkte hormonavhengige tumorer som brystkreft (se pkt. 4.4)
- Akutt malignitet som påvirker blod eller leukemier, bortsett fra når den er i remisjon
- Nylig trofoblastsykdom mens hCG-nivået forblir forhøyet
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk undersøkelse

En fullstendig anamnese og familieanamnese bør foretas før innsetting. Legeundersøkelsen bør ledes av dette og av kontraindikasjoner og advarsler. Puls og blodtrykk må måles og en bimanuell bekkenundersøkelse utføres for å etablere innretningen til uterus. Pasienten bør undersøkes igjen seks uker etter innsetting, og videre undersøkelser bør utføres der det er klinisk indisert og tilpasset den enkelte kvinnen, og ikke som en rutineprosedyre. Før innsetting må graviditet utelukkes og infeksjon i genitalier behandles. Kvinner bør underrettes om at Levosert ikke beskytter mot HIV (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer (vennligst referer til punktet under om bekkeninfeksjoner).

Kvinner må oppfordres til å ta mammografi og cervixutstryk anbefalt for deres aldersgruppe.

Vilkår der Levosert kan brukes med forsiktighet

Levosert kan brukes med forsiktighet etter konsultasjon hos spesialist, eller fjerning av innlegget bør vurderes, dersom noen av de følgende tilstandene foreligger eller oppstår for første gang under behandlingen:

- Migrene, fokal migrene med asymmetrisk synstap eller andre symptomer som tyder på forbigående cerebral iskemi
- Svært alvorlig hodepine eller hodepine med uvanlig hyppighet
- Gulsott
- Markert økning av blodtrykk
- Maligniteter som påvirker blodet eller leukemier i remisjon
- Bruk av kronisk kortikosteroid-terapi
- Har tidligere hatt symptomatisk fungerende cyster på eggstokkene
- Aktiv eller tidligere alvorlig arteriesykdom, slik som hjerneslag eller myokardinfarkt
- Alvorlige eller flere risikofaktorer for arteriell sykdom
- Trombotisk arteriell eller enhver aktuell embolisk sykdom
- Akutt venøs tromboembolisme

Levosert brukes med forsiktighet hos kvinner med medfødt hjertesykdom eller hjerteklaffsykdom med risiko for infeksøs endokarditt.

Uregelmessige blødninger kan maskere visse symptomer og tegn til endometriepolypper eller kreft. I slike tilfeller må diagnostiske tiltak overveies.

Kvinner som bruker Levosert bør generelt oppfordres til å slutte å røyke.

Innsetting/fjerning - advarsler og forsiktighetsregler

Generell informasjon: Innsetting og fjerning kan assosieres med noe smerte og blødninger. I tilfeller der innsettingen er vanskelig og/eller ved eksepsjonell smerte eller blødning under eller etter innsetting, skal det umiddelbart utføres en fysisk undersøkelse og ultralyd for å utelukke perforasjon av uterus eller cervix (se også "Perforasjon").

Prosedyren kan forårsake besvimelse som en vasovagal reaksjon eller et krampeanfall hos en epileptisk pasient. I tilfeller av tidlige tegn på et vasovagalt anfall, kan innsetting måtte avbrytes eller innlegget fjernes. Kvinnen bør holdes liggende med hodet lavt og beina hevet til vertikal posisjon hvis nødvendig, slik at den cerebrale blodgjennomstrømmingen gjenopprettes. Luftveien må holdes fri: en luftvei bør alltid være tilgjengelig. Persistent bradykardi kan kontrolleres med intravenøs atropin. Oksygen kan gis dersom det er tilgjengelig.

Perforasjon: Perforasjon av uterus eller cervix kan skje, særlig under innsetting, men perforasjon oppdages ikke nødvendigvis før senere. Dette kan være forbundet med alvorlige smerter og vedvarende blødning. Dersom perforasjon mistenkes, bør innlegget fjernes så snart som mulig, kirurgi kan være nødvendig.

Insidensen av perforasjon under eller etter innsetting av Levosert i den kliniske studien som ekskluderte ammende mødre, var 0,1 %.

I en stor prospektiv, komparativ, ikke-intervensjons kohortstudie med brukere av intrauterint system/innlegg (N = 61 448 kvinner), var insidensen av perforasjon 1,3 (95 % KI: 1,1 – 1,6) per 1000 innsetninger i hele studiekohorten, 1,4 (95 % KI: 1,1 – 1,8) per 1000 innsetninger i kohorten med et annet LNG-intrauterint system og 1,1 (95 % KI: 0,7 – 1,6) per 1000 innsetninger i kohorten med intrauterint innlegg med kobber.

Studien viste at både amming ved tidspunktet for innsetting og innsetting inntil 36 uker etter fødsel var forbundet med økt risiko for perforasjon (se tabell 1). Disse risikofaktorene var uavhengige av type av intrauterint system/innlegg som ble satt inn.

Tabell 1: Insidens av perforasjon per 1000 innsetninger for hele studiekohorten, stratifisert etter amming og tid fra fødsel ved innsetting (barselkvinner)

	Ammende ved tidspunkt for innsetting	Ikke ammende ved tidspunkt for innsetting
Innsetting $\leq$ 36 uker etter fødsel	5,6 (95 % KI 3,9–7,9, n=6047 innsetninger)	1,7 (95 % KI 0,8–3,1, n=5927 innsetninger)
Innsetting $>$ 36 uker etter fødsel	1,6 (95 % KI 0,0–9,1, n=608 innsetninger)	0,7 (95 % KI 0,5–1,1, n=41 910 innsetninger)

Amming på tidspunktet for innsetting og innsetting inntil 36 uker etter fødsel ble bekreftet som risikofaktorer også hos undergruppen som ble fulgt opp i 5 år.

Risiko for perforasjon kan være økt ved innsetting post partum (se pkt. 4.2), hos kvinner som ammer og hos kvinner med fiksert retrovertert uterus (bakovervendt livmor).

Ny undersøkelse etter innsetting skal følge veiledningen gitt under overskriften «Medisinsk undersøkelse» ovenfor, som kan tilpasses som klinisk indisert hos kvinner med risikofaktorer for perforasjon.

Bekkeninfeksjon: Hos brukere av intrauterine innlegg med kobber er hyppigheten av bekkeninfeksjon høyest den første måneden etter innsetting og avtar deretter.

Kjente risikofaktorer for bekkeninfeksjon er flere seksualpartnere, hyppig samleie og ung alder.

Bekkeninfeksjon kan få alvorlige følger og kan påvirke fertilitet og øke risikoen for ektopisk graviditet.

Som ved andre gynekologiske eller kirurgiske inngrep kan alvorlig infeksjon eller sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) oppstå etter innsetting av intrauterine innlegg, selv om dette er svært sjeldent.

For kvinner som bruker Levosert med symptomer og tegn som tyder på bekkeninfeksjon, er bakteriologiske undersøkelser indisert og monitorering anbefalt selv med diskrete symptomer. Egnert behandling med antibiotika må settes i gang. Det er ikke nødvendig å fjerne Levosert med mindre symptomene ikke forsvinner innen 72 timer, eller med mindre kvinnen ønsker at Levosert fjernes. Levosert må fjernes dersom kvinnen opplever tilbakevendende endometritt eller bekkeninfeksjon, eller dersom en akutt infeksjon er alvorlig.

Komplikasjoner som leder til uheldige utfall

Ustøtning: I kliniske studier med Levosert for indikasjonen antikonsepsjon var insidensen av utstøtning lav (< 4 % av innføringer) og i samme område som rapportert for andre intrauterine innlegg. Symptomer på delvis eller fullstendig utstøtning av Levosert kan være blødninger eller smerter. Et innlegg kan imidlertid støtes ut fra livmorhulen uten at kvinnen merker det, og føre til manglende preventiv beskyttelse. Ettersom Levosert reduserer blødningsmengden under menstruasjon, kan økt blødningsmengde være tegn på utstøtning.

Faren for utstøtning er større hos

- kvinner med tidligere kraftige menstruasjonsblødninger (inkludert kvinner som bruker Levosert til behandling av kraftig menstruasjonsblødning)

- kvinner med en større kroppsmasseindeks enn normalt på tidspunktet for innføring; denne risikoen øker gradvis med økende kroppsmasseindeks

Kvinner bør instrueres om mulige tegn på utstøting og hvordan hun skal kontrollere trådene til Levosert, og rådes til å kontakte helsepersonell dersom hun ikke finner trådene. Et barriereprevensjonsmiddel (for eksempel kondom) bør brukes til plasseringen av Levosert er bekreftet.

Delvis utstøting kan redusere effekten av Levosert.

Et delvis utstøtt Levosert skal tas ut. Et nytt innlegg kan settes inn samtidig som det andre tas ut, dersom graviditet er blitt utelukket.

Tråder som forsvinner: Eventuell graviditet må utelukkes dersom uttakstrådene ikke er synlige ved cervix under oppfølgingsundersøkelse. Trådene kan ha blitt trukket inn i uterus eller cervikalkanalen og kan bli synlige igjen ved neste menstruasjon. Dersom de ikke kan lokaliseres, kan de ha brukket av eller innlegget kan ha blitt utstøtt. I sjeldne tilfeller kan innlegget være utenfor livmoren etter å ha perforert uterus. Det må utføres en ultralyd for å lokalisere innlegget og alternativ prevensjon må anbefales i mellomtiden. Dersom en ultralyd ikke kan lokalisere innlegget og det ikke er noe bevis på utstøting, må det utføres abdominal røntgen for å utelukke at innlegget er utenfor livmoren.

Uregelmessigheter ved blødning

Uregelmessig blødning: Levosert oppnår vanligvis en markant reduksjon i menstruasjonsblødning innen 3-6 måneders behandling. Økt menstruasjonsblødning eller uventet blødning kan indikere utstøting. Dersom menoragi vedvarer, må kvinnen undersøkes på nytt. En vurdering av livmorhulen må utføres med ultralyd. En endometriell biopsi må også vurderes.

Risiko hos premenopausale kvinner

Fordi uregelmessig blødning/sporblødning kan oppstå i de første månedene av behandling hos premenopausale kvinner, anbefales det å utelukke endometrisk patologi før innsetting av Levosert.

Når man skal sjekke etter graviditet hos kvinner i fertil alder: Muligheten for graviditet må vurderes dersom menstruasjon uteblir innen seks uker etter begynnelsen av forrige menstruasjon, og utstøting må utelukkes. Det er ikke nødvendig å gjenta graviditetstesting for kvinner med amenoré, med mindre dette er indisert av andre symptomer. Hos kvinner i fertil alder utvikles det gradvis oligomenoré og/eller amenoré hos omtrent 20 % av brukerne. For detaljer om amenoréer, se pkt. 5.1.

Undersøkelsesråd for behandling av menoragi: Levosert oppnår vanligvis en markant reduksjon i menstruasjonsblødning innen 3-6 måneders behandling. Dersom det ikke oppnås en betydelig reduksjon i blødningsmengde innenfor disse tidsrammene, må alternativ behandling vurderes.

Andre risikoer under bruk

Ektopisk graviditet: Den absolutte risikoen for ektopisk graviditet hos brukere av intrauterint innlegg med levonorgestrel er lav. Når en kvinne blir gravid med Levosert *in situ*, øker imidlertid den relative sannsynligheten for en ektopisk graviditet. Mulig ektopisk graviditet bør vurderes ved smerter i nedre abdomen, spesielt dersom menstruasjoner uteblir eller dersom kvinner med amenoré får blødninger.

I den utførte kliniske studien var den totale forekomsten av ektopiske graviditeter ved bruk av Levosert omtrent 0,12 per 100 kvinner i året. Kvinner som vurderer Levosert skal få informasjon om tegn, symptomer og risikoer for ektopisk graviditet. Hos kvinner som blir gravide mens de bruker Levosert må muligheten for en ektopisk graviditet vurderes og evalueres.

Kvinner som tidligere har hatt ektopisk graviditet, tubal kirurgi eller bekkeninfeksjon har økt risiko for ektopisk graviditet. Risikoen for ektopisk graviditet hos kvinner som tidligere har hatt ektopisk graviditet og bruker Levosert er ukjent. Mulig ektopisk graviditet bør vurderes ved smerter i nedre abdomen, spesielt

dersom menstruasjoner uteblir eller dersom kvinner med amenoré får blødninger. Ektopisk graviditet kan føre til behov for kirurgi og kan føre til tap av fertilitet.

Cyster på eggstokkene: Ovulatoriske sykluser med follikkelruptur oppstår vanligvis hos kvinner i fertil alder. Iblant forsinkes follikelatresien, og follikkelutviklingen fortsetter. Disse forstørrede folliklene kan ikke skilles klinisk fra cyster på eggstokkene. De fleste av disse folliklene er asymptomatiske, selv om noen kan medføre underlivssmerter eller dyspareuni.

I en klinisk studie med Levosert som omfattet 280 kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger, hvorav 141 fikk Levosert, ble cyster på eggstokkene (symptomatiske og asymptomatiske) rapportert hos 9,9 % av pasientene innen 12 måneder etter innsetting. I en klinisk studie med Levosert som omfattet 1751 pasienter, forekom symptomatiske cyster på eggstokkene hos omtrent 4,5 % av pasientene som brukte Levosert i over 6 år og 0,3 % av pasientene seponerte Levosert på grunn av en eggstokkcyste.

I de fleste tilfeller forsvinner cyster på eggstokkene av seg selv i løpet av to til tre måneder. Dersom dette ikke skjer, anbefales fortsatte ultralydundersøkelser og andre diagnostiske/terapeutiske tiltak. Det er sjeldent at kirurgiske inngrep blir nødvendig.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Brystkreft

Risiko hos premenopausale kvinner

En meta-analyse av 54 epidemiologiske studier viste en svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, hovedsakelig preparater med østrogen-progestogen. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-piller. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antall brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjons-p-piller, liten i forhold til den generelle risikoen for brystkreft.

Risikoen for å få diagnostisert brystkreft ved bruk av progestogen-metoder (p-piller, implantater, sprøyter), inkludert Levosert, er sannsynligvis tilsvarende som ved bruk av kombinasjons-p-piller. For prevensjonspreparater med kun progestogen er imidlertid bevisene basert på en mye mindre populasjon, og er derfor ikke så tydelige som for kombinasjons-p-piller.

Generell informasjon

Glukosetoleranse: Levonorgestrel i lavere doser kan påvirke glukosetoleransen, og blodsukkernivået bør overvåkes hos diabetikere som bruker Levosert.

Postkoitalt prevensjonsmiddel: Levosert er ikke egnet som et postkoitalt prevensjonsmiddel.

T-rammen til Levosert inneholder bariumsulfat slik at den kan ses på røntgen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metaboliseringen av progestogener kan øke ved samtidig bruk av legemidler som induserer metaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P-450 enzymer, slik som krampedempende midler (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antibiotika (f.eks. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Legemidler som hemmer metaboliserende enzymer (f.eks. itrakonazol, ketokonazol) kan øke serumkonsentrasjonen av levonorgestrel. Disse legemidlenes innvirkning på prevensjonseffekten av

Levosert er ikke kjent, men den er sannsynligvis ikke av stor betydning siden innlegget hovedsakelig har en lokal effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Levosert skal ikke brukes ved graviditet eller mistenkt graviditet. Ved utilsiktet graviditet med Levosert *in situ* (se pkt. 5) skal ektopisk graviditet utelukkes (se pkt. 4.4) innlegget bør fjernes så snart som mulig, ettersom det er større risiko for komplikasjoner (abort, prematur fødsel, infeksjon og sepsis). Fjerning av Levosert eller sondering av uterus kan også resultere i spontanabort. Dersom disse prosedyrene ikke kan gjennomføres eller hvis kvinnen ønsker å fortsette graviditeten, skal kvinnen informeres om disse risikoene. En slik graviditet må følges nøye opp. Kvinnen må få beskjed om å rapportere alle symptomer på komplikasjoner i graviditeten, f.eks. smerter i abdomen med feber.

Lokal eksponering overfor levonorgestrel

I tillegg kan ikke økt risiko for viriliserende effekter hos et jentefoster på grunn av intrauterin eksponering for levonorgestrel utelukkes. Det har vært isolerte tilfeller av maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostre etter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditet med intrauterint innlegg med levonorgestrel på plass.

Amming

Levonorgestrel skilles ut i veldig små mengder i morsmelk etter bruk av intrauterint innlegg med levonorgestrel. Siden det ikke forventes noen risiko for barnet, kan amming fortsette ved bruk av Levosert. Uterin blødning har svært sjeldent blitt rapportert hos kvinner som bruker intrauterint innlegg med levonorgestrel når de ammer.

Fertilitet

Bruk av intrauterint innlegg med levonorgestrel endrer ikke forløpet av kvinnelig fertilitet etter fjerning av det intrauterine innlegget.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levosert har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligere de første månedene etter innsetting og avtar deretter med langvarig bruk.

Veldig vanlige bivirkninger (oppstår hos flere enn 10 % av brukerne) inkluderer uterin/vaginal blødning inkludert sporblødning, oligomenoré, amenoré (se pkt. 5.1) og godartede cyster på eggstokkene.

Hyppigheten av godartede cyster på eggstokkene er avhengig av den diagnostiske metoden som brukes, og i kliniske studier har forstørrede ovariefollikler blitt diagnostisert hos 12 % av kvinnene som bruker et intrauterint innlegg med levonorgestrel. De fleste ovariefolliklene er asymptomatiske og forsvinner innen tre måneder.

Tabell 2 nedenfor viser bivirkninger med MedDRAs organklasser (MedDRA SOCs). Hyppigheten er basert på data fra kliniske studier.

Tabell 2: Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkninger			
	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vaginal bakterieinfeksjoner, Vulvovaginal mykotisk infeksjon			
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet inkludert utslett, urtikaria og angioødem
Psykiatriske lidelser		Depresjon Nervøsitet Senket libido		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Migrene Presynkope	Synkope	
Karsykdommer		Svimmelhet		
Gastrointestinale sykdommer		Magesmerter/ubehag Kvalme Oppblåst abdomen Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer	Akne		Alopesi Hirsutisme Pruritus Eksem Kloasme/hypermigmentering i huden	Utslett Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Ektopisk graviditet	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uterin/vaginal blødning inkludert sporblødning, oligomenoré, amenoré Godartede cyster på eggstokkene	Bekkensmerter Dysmenoré Vaginal utflod Vulvovaginitt Ømme bryst Brystmerter Dyspareuni Uterine spasmer	Uterus perforasjon* Bekkeninfeksjon Endometritt Cervicitt Papanicolaou-test, normal klasse II	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Prosedyrerelatert smerte Prosedyrerelatert blødning	Utstøting av intrauterint prevensjonsmiddel	Ødem	

Undersøkelser		Vektøkning		
---------------	--	------------	--	--

*Hyppigheten er basert på en større, prospektiv, komparativ ikke-intervensjonell kohortstudie med brukere av intrauterine innlegg, som viste at amming på tidspunktet for innsetting og innsetting inntil 36 uker etter fødsel er uavhengige risikofaktorer for perforasjon (se pkt. 4.4).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Tilfeller av sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) er blitt rapportert etter innsetting av intrauterine innlegg (se pkt. 4.4).

Graviditet, puerperale og perinatale lidelser

Når en kvinne blir gravid med Levosert *in situ*, øker den relative risikoen for ektopisk graviditet (se "Advarsler og forsiktighetsregler" og "Fertilitet, graviditet og amming").

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Tilfeller av brystkreft er rapportert hos brukere av intrauterint innlegg med levonorgestrel (hyppighet er ikke kjent, se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med innsettings- eller fjerningsprosedyrer av Levosert: smerter, blødning, og innsettingsrelatert vasogaval reaksjon med svimmelhet eller synkope (se pkt. 4.4). Prosedyren kan utløse krampeanfall hos pasienter med epilepsi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Intrauterine prevensjonsmidler, livmorinnlegg av plast med progestogen, ATC-kode: G02B A03

Levonorgestrel er et progestogen brukt på forskjellige måter i gynekologi: som progestogen-komponent i p-piller, i hormonell substitusjonsbehandling, eller alene som prevensjonsmiddel i mini-piller og i subdermale implantater. Levonorgestrel kan også tilføres livmorhulen i form av et intrauterint innlegg. Dette muliggjør en svært lav daglig dose, ettersom hormonet frigjøres direkte til målorganet. Den preventive virkningsmekanismen til intrauterint innlegg med levonorgestrel er hovedsakelig basert på hormonelle effekter som frembringer følgende endringer:

- Forhindrer spredning av endometrium
- Fortykkelse av slimhinnen som hindrer spermier i å passere
- Hemmer eggøsning hos noen kvinner.

Den fysiske tilstedeværelsen av innlegget i uterus bidrar også til den preventive effekten.

Ved idiopatisk menoragi reduseres blodtap mest sannsynlig ved at intrauterint innlegg med levonorgestrel hindrer proliferasjon av endometriet.

Klinisk effekt

Prevensjonsforsøk

Ved innsetting i henhold til innsetningsinstruksjonene gir Levosert prevensjonsbeskyttelse.

Prevensjonseffekten til Levosert ble undersøkt i et stort klinisk forsøk. Kumulativ graviditetsrate, beregnet som Pearl Index (PI) hos kvinner i alderen 16 til 35 år, ved studiestart, var 0,15 % (95 % KI: 0,02, 0,55) på slutten av år 1 og 0,18 (95 % KI: 0,09, 0,33) på slutten av år 8.

Kumulativ og år for år Pearl Index vises i tabellen nedenfor:

Tabell 3: Kumulativ og år for år Pearl Index i primæreffekt-populasjonen (16 til 35 år ved studiestart)

År	Graviditeter	Antall personer*	Kumulative			År for år		
			Sykluser	PI	(95 % KI)	Sykluser	PI	(95 % KI)
År 1	2	1 276	17 175	0,15	(0,02, 0,55)	17 175	0,15	(0,02, 0,55)
År 2	4	1 035	31 380	0,25	(0,09, 0,54)	14 205	0,37	(0,10, 0,94)
År 3	1	860	43 140	0,21	(0,08, 0,43)	11 760	0,11	(0,00, 0,62)
År 4	1	720	53 031	0,20	(0,08, 0,39)	9 891	0,13	(0,00, 0,73)
År 5	1	597	61 368	0,19	(0,09, 0,36)	8 337	0,16	(0,00, 0,87)
År 6	0	500	68 284	0,17	(0,08, 0,33)	6 916	0,00	(0,00, 0,69)
År 7**	2	406	73 930	0,19	(0,10, 0,35)	5 646	0,46	(0,06, 1,66)
År 8**	0	302	78 229	0,18	(0,09, 0,33)	4 299	0,00	(0,00, 1,12)

KI = Konfidensintervall, PI = Pearl Index

*fullført respektive år

**406 og 302 personer fullførte henholdsvis år 7 og år 8, 380 og 257 personer var ≤ 39 år i begynnelsen av det året de startet bruken

Støttende analyser for år 7 og år 8 med år for år ikke-kumulativ PI, unntatt 28-dagers sykluser der en person oppga én eller flere dagers bruk av annen prevensjonsmetode fra denominator og med en undergruppe av effekt-populasjonen begrenset til personer i alderen 35 år eller yngre i starten av året, hadde henholdsvis totalt $3\,873 \times 28$ -dagers sykluser med en PI på 0,67 (0,08, 2,42) og totalt $2\,677 \times 28$ -dagers sykluser med en PI på 0,00 (0,00, 1,79).

19 % av Levosert-brukerne ble amenoreiske på slutten av det første året, 27 % på slutten av det andre året, 36 % på slutten av det tredje året, 37 % på slutten av det fjerde året, 40 % på slutten av det femte året, 40 % på slutten av det sjette året, 39 % på slutten av det sjuende året og 39 % på slutten av det åttende året.

Kraftige menstruasjonsblødninger

I det kliniske forsøket som undersøkte kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger (≥ 80 mL per menstruasjonssyklus), oppnådde Levosert signifikant reduksjon i menstruasjonsblodtap innen 3 til 6 måneder med behandling. Mengden av menstruasjonsblod var redusert med 88 % hos kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger innen slutten av tre måneders bruk og 82 % reduksjon vedvarte gjennom hele studien (12 måneder). Effekten ble opprettholdt gjennom studiens forlengelsesfase (opptil 36 måneder). Kraftige menstruasjonsblødninger forårsaket av submukosale fibromer kan respondere mindre gunstig. Redusert blødning fremmer en økning av hemoglobin i blodet hos pasienter med kraftige menstruasjonsblødninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den innledende *in vivo* frigjøringshastigheten på 20,4 mikrogram/dag av levonorgestrel fra Levosert reduseres til 17,7 mikrogram/dag i løpet av det første året, 15,3 mikrogram/dag i løpet av det andre året, 13,3 mikrogram/dag i løpet av det tredje året, 11,5 mikrogram/dag i løpet av det fjerde året,

10,0 mikrogram/dag i løpet av det femte året, 8,7 mikrogram/dag i løpet av det sjette året, 7,5 mikrogram/dag i løpet av det sjuende året og 6,5 mikrogram/dag i løpet av det åttende året. Levonorgestrel leveres direkte inn i livmorhulen med lave plasmakonsentrasjoner (252 ± 123 pg/ml 7 dager etter innsetting og 88 ± 37 pg/ml etter 8 år), noe som resulterer i kun mindre systemiske effekter. Farmakokinetikken til levonorgestrel har blitt grundig undersøkt og rapportert i litteraturen. En halveringstid på 20 timer er anslått som det beste estimatet, selv om noen studier har rapportert verdier så korte som 9 timer og andre så lenge som 80 timer. Et annet viktig funn, selv om det er et funn som står i samsvar med erfaring fra andre syntetiske steroider, er den tydelige forskjellen i eliminasjonshastigheten hos enkeltmennesker, selv når administreringen var intravenøs. Levonorgestrel er i stor utstrekning bundet til proteiner (hovedsakelig kjønnshormonbindende globulin (SHBG) og blir i stor grad metabolisert til et stort antall inaktive metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker annet enn informasjon inkludert i andre punkter av preparatomtalen. Slike data er basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Evalueringsstudier av miljørisiko har vist at levonorgestrel kan utgjøre en miljørisiko i vann.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polydimetylsiloksan (PDMS)-beholder
Polydimetylsiloksan (PDMS)-membran
T-ramme av polyetylen med lav tetthet med 20-24 % bariumsulfat
Polypropylenråd
Kobberftalocyanin, blå

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen. Oppbevar posen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Levosert intrauterint innlegg med innføringshylse er pakket enkeltvis inn i en termoformet blisterpakning (polyester) med et avtrekkbart lokk (TYVEK-polyetylen).

Pakningsstørrelser:

Ett intrauterint innlegg med innføringshylsen.

Fem intrauterine innlegg med innføringshylsene.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ettersom innsettingsteknikken skiller seg fra andre intrauterine innlegg, skal det legges spesiell vekt på opplæring i korrekt innsettingsteknikk. Spesielle instruksjoner for innsetting er vedlagt forpakningen. Levosert leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før innsetting. Hvert innlegg skal håndteres med aseptisk prosedyre. Dersom forseglingsen på den sterile konvolutten er brutt, skal innlegget destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk risikoavfall. Likeledes skal en fjernet Levosert og innsetter destrueres på denne måten. Den ytre emballasjen og den indre blisterpakningen håndteres som husholdningsavfall.

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9909

9. FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dator for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2015

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

13.05.2024