

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levosert afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik 20 microgram/24 uur

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is levonorgestrel.

Het afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik bevat 52 mg levonorgestrel. De initiële afgifte van levonorgestrel is circa 20 microgram per dag en neemt na 8 jaar geleidelijk af met circa 70%.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik (*intrauterine device*, IUD)

Het product bestaat uit een levonorgestrel bevattend IUD en een inserter. De inserter is gedeeltelijk voorgeladen met het levonorgestrel bevattend IUD. Het IUD bestaat uit een T-vormig polyethyleen frame (T-frame) met een geneesmiddelreservoir om het verticale staafje. Het geneesmiddelreservoir is omhuld door een ondoorzichtig membraan. Het T-frame heeft een oogje aan het ene uiteinde van het verticale staafje en twee horizontale armpjes aan het andere uiteinde. Aan het oogje aan het uiteinde van het verticale staafje van het T-frame is een blauwe verwijderingsdraad bevestigd. Het T-frame van Levosert bevat bariumsulfaat, waardoor het zichtbaar is bij röntgenonderzoek.

De afmeting van het T-lichaam is 32×32 mm en de diameter van het insertiebuisje is 4,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

Behandeling van zwaar menstrueel bloedverlies. Levosert kan met name nuttig zijn bij vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies die (reversibele) anticonceptie nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Levosert is voor de indicatie anticonceptie gedurende 8 jaar effectief en heeft een aangetoonde werkzaamheid gedurende 3 jaar voor de indicatie zwaar menstrueel bloedverlies. Daarom dient Levosert te worden verwijderd of vervangen na acht jaar gebruik, of eerder als het zware of hinderlijke menstruele bloedverlies terugkeert.

Insertie

Het wordt sterk aanbevolen om Levosert alleen in te laten brengen door zorgprofessionals die ervaring hebben met het inbrengen van IUS en/of training hebben gevolgd in de inbrengprocedure van Levosert.

Voor insertie moet de patiënt zorgvuldig zijn onderzocht om contra-indicaties voor het inbrengen van IUS op te sporen. Sluit zwangerschap uit vóór inbrenging. Overweeg de mogelijkheid van ovulatie en conceptie voordat u dit product gebruikt. Levosert is niet geschikt voor gebruik als post-coïtale anticonceptie (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder Medisch onderzoek).

Anticonceptie en hevig menstrueel bloedverlies

Tabel 1. Wanneer moet Levosert worden gebruikt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd?

Opstarten Levosert	<ul style="list-style-type: none"> - Levosert moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Levosert anticonceptieve bescherming bij het inbrengen en is er geen anticonceptie als back-up nodig. - Als inbrenging binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Levosert op elk moment tijdens de menstruatiecycclus worden ingebracht, mits de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande conceptie kan uitsluiten. In dit geval is onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet op betrouwbare wijze gegarandeerd. Daarom moet een barrièremethode voor anticonceptie worden gebruikt of moet de patiënte zich de volgende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap om zwangerschap te voorkomen.
Postpartum insertie	<p>In aanvulling op bovenstaande instructies (Opstarten Levosert): Postpartum inserties moeten worden uitgesteld totdat de uterus volledig is teruggetrokken, maar mogen niet eerder dan 6 weken na de bevalling worden uitgevoerd. Als de involutie aanzienlijk vertraagd is, overweeg dan te wachten tot 12 weken postpartum.</p>
Insertie na abortus in het eerste trimester	<p>Levosert kan onmiddellijk na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen anticonceptie nodig.</p>
Vervangen van Levosert	<p>Levosert kan op elk moment van de menstruatiecycclus worden vervangen door een nieuw systeem. In dit geval is er geen anticonceptie nodig.</p>
Overstappen van een andere anticonceptiemethode (bijv. gecombineerde hormonale anticonceptie, implantaat)	<ul style="list-style-type: none"> - Levosert kan onmiddellijk worden ingebracht als het redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is.

	<ul style="list-style-type: none"> - Noodzaak van anticonceptie als back-up: Als het meer dan 7 dagen geleden is dat de menstruatie begon, moet de vrouw zich de komende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap of aanvullende anticonceptie gebruiken.
--	---

In geval van moeilijke insertie en/of uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na het inbrengen, moet de mogelijkheid van perforatie worden overwogen en moeten de juiste stappen worden genomen, zoals lichamelijk onderzoek en echografie.

Na het inbrengen moeten vrouwen na 4 tot 6 weken opnieuw worden onderzocht om de draden te controleren en te verzekeren dat het implantaat in de juiste positie zit. Lichamelijk onderzoek alleen (inclusief controle van de draden) is mogelijk niet voldoende om een gedeeltelijke perforatie uit te sluiten.

Verwijdering/vervanging

Levosert wordt verwijderd door voorzichtig met een forceps aan de draadjes te trekken. Als de draden niet zichtbaar zijn en het systeem bij echografisch onderzoek in de baarmoederholte wordt aangetroffen, kan het met een smalle tang worden verwijderd. Hiervoor kan een verwijding van het baarmoederhalskanaal of een chirurgische ingreep nodig zijn. Na verwijdering van Levosert moet het systeem worden onderzocht om er zeker van te zijn dat het intact is.

Tijdens moeilijke verwijderingen zijn enkele gevallen gemeld van de hormooncilinder die over de laterale armen glijdt en ze samen in de cilinder verstopt. Deze situatie vereist geen verdere interventie als de volledigheid van het IUS is vastgesteld. De noppen van de laterale armen voorkomen meestal dat de cilinder volledig loskomt van het T-lichaam.

Voortzetting van anticonceptie na verwijdering

- Als de vrouw dezelfde methode wil blijven gebruiken, kan onmiddellijk na verwijdering van het oorspronkelijke systeem een nieuw systeem worden ingebracht.
- Als de vrouw niet dezelfde methode wil blijven gebruiken, maar een zwangerschap niet gewenst is, moet de verwijdering binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie plaatsvinden, mits de vrouw een regelmatige menstruatie heeft. Als het systeem op een ander moment tijdens de cyclus wordt verwijderd of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft en binnen een week geslachtsgemeenschap heeft gehad, loopt ze een risico op zwangerschap. Om continue anticonceptie te garanderen moet een barrièreanticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condoms) vanaf ten minste 7 dagen voor de verwijdering. Na de verwijdering moet onmiddellijk met de nieuwe anticonceptiemethode worden begonnen (volg de instructies voor het gebruik van de nieuwe anticonceptiemethode).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Levosert is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 16 jaar. Levosert mag niet vóór de menarche worden gebruikt.

Ouderen

Er is geen indicatie voor het gebruik van Levosert bij postmenopauzale vrouwen.

Leverinsufficiëntie

Levosert is gecontra-indiceerd bij patiënten met een levertumor of andere acute of ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Levosert is niet onderzocht bij vrouwen met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

In te brengen door een zorgverlener met een aseptische techniek.

Levosert wordt geleverd in een steriele verpakking die pas mag worden geopend als dat nodig is voor de insertie. Niet opnieuw steriliseren. Alleen voor éénmalig gebruik. Het uitgekakte product dient te worden gebruikt onder aseptische omstandigheden. Indien de verzegeling van de steriele verpakking verbroken is, dient het product te worden weggegooid (zie rubriek 6.6 voor instructies over verwijdering). Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of open is. Niet inbrengen na de vervaldatum die vermeld staat op de doos en de blisterverpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Levosert wordt geleverd met een patiëntenherinneringskaart in de buitenverpakking. Vul de patiëntenherinneringskaart in en geef deze na het inbrengen aan de patiënt.

Vorbereiding op het inbrengen

- Onderzoek de patiënt om contra-indicaties voor het inbrengen van Levosert uit te sluiten (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder Medisch onderzoek).
- Breng een speculum in, visualiseer de baarmoederhals en reinig de baarmoederhals en vagina grondig met een geschikte antiseptische oplossing.
- Schakel indien nodig een assistent in.
- Pak de voorste lip van de baarmoederhals vast met een tenaculum of een andere forceps om de baarmoeder te stabiliseren. Als de uterus retrovert is, kan het beter zijn om de achterste lip van de baarmoederhals vast te pakken. Zachte trekkracht op de forceps kan worden toegepast om het cervixkanaal recht te maken. De forceps moet op zijn plaats blijven en er moet tijdens de inbrengprocedure lichte tegenkracht op de baarmoederhals worden uitgeoefend.
- Breng een uterussonde door het cervixkanaal naar de fundus om de diepte te meten. Als de uterusdiepte < 5,5 cm is, stop dan met de procedure. Bevestig de richting van de uterusholte en sluit tekenen van intra-uteriene afwijkingen uit (bijvoorbeeld septum, submuceuze myomen) of een eerder ingebracht intra-uterien anticonceptivum dat niet is verwijderd. Als er problemen zijn, overweeg dan een dilatatie van het kanaal. Als cervicale dilatatie nodig is, overweeg dan het gebruik van pijnstillers en/of een paracervicaal blok.

Levosert wordt met de meegeleverde inserter ingebracht in de uterusolte door de instructies voor insertie voorzien in de doos met de Levosert IUS zorgvuldig te volgen.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende of vermoede zwangerschap
- Huidige of recidiverende ontsteking van het bekken
- Infectie van de onderste voortplantingsorganen
- Endometritis postpartum
- Abortus gecompliceerd door een infectie in de afgelopen drie maanden
- Cervicitis, cervixdysplasie;
- Vermoede of bevestigde maligniteit van de uterus of cervix
- Levertumor of andere acute of ernstige leverziekte

- Congenitale of verworven afwijking van de uterus, waaronder fibroïden indien de uterusholte hierdoor wordt vervormd
- Abnormale uterusbloeding waarvan de diagnose niet is gesteld
- Aandoeningen die gepaard gaan met een toegenomen gevoeligheid voor infecties
- Huidige of vermoede hormoonafhankelijke tumoren zoals borstkanker (zie rubriek 4.4)
- Acute maligniteiten die het bloed aantasten of leukemieën behalve wanneer in remissie
- Recente trofoblastziekte terwijl de hCG-concentraties verhoogd blijven
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek

Vóór de insertie dient een volledige persoonlijke anamnese en een familieanamnese te worden afgenomen. Het lichamelijk onderzoek dient te zijn gericht op de anamneses en op de contra-indicaties en waarschuwingen bij gebruik. De pols en de bloeddruk dienen te worden gemeten en er dient een bimanueel bekkenonderzoek te worden uitgevoerd om de ligging van de uterus te bepalen. Vóór inbrenging moet zwangerschap worden uitgesloten en genitale infectie moet succesvol worden behandeld. Vrouwen moeten erop gewezen worden dat Levosert geen bescherming biedt tegen HIV (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen (zie het gedeelte hieronder over bekkeninfecties).

De patiënt dient 4-6 weken na de insertie opnieuw te worden onderzocht om de draden te controleren en ervoor te zorgen dat het systeem in de juiste positie zit. Verdere onderzoeken dienen te worden uitgevoerd waar klinisch aangewezen, en aangepast aan de individuele vrouw in plaats van aan de standaardprocedure.

Vrouwen dienen te worden aangemoedigd om de bij hun leeftijd passende controles van borsten en baarmoederhals te laten uitvoeren.

Levosert is niet voor gebruik als post-coïtale anticonceptie.

Omstandigheden waarin voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert na raadpleging van een specialist, of verwijdering van het systeem moet overwogen worden indien een van de volgende aandoeningen bestaat of tijdens de behandeling voor het eerst ontstaat:

- Migraine, focale migraine met asymmetrisch visusverlies of andere symptomen die wijzen op transiënte cerebrale ischemie
- Ongewoon ernstige of ongewoon frequente hoofdpijn
- Geelzucht
- Uitgesproken stijging van de bloeddruk
- Maligniteiten die het bloed aantasten of leukemieën in remissie
- Chronisch gebruik van behandeling met corticosteroïden
- Voorgeschiedenis van symptomatische functionele ovariumcysten
- Actieve of eerdere ernstige arteriële ziekte, zoals een beroerte of myocardinfarct
- Ernstige of meerdere risicofactoren voor arteriële ziekte
- Trombotische arteriële of een huidige embolische ziekte
- Acute veneuze trombo-embolie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert bij vrouwen die een congenitale hartziekte hebben of een valvulaire hartziekte met risico op infectieuze endocarditis.

Onregelmatige bloedingen kunnen sommige symptomen en tekenen van endometriumpoliepen of -kanker maskeren, en in deze gevallen dienen diagnostische maatregelen te worden overwogen.

Over het algemeen dienen vrouwen die Levosert gebruiken te worden aangemoedigd om te stoppen met roken.

Waarschuwingen en voorzorgen bij insertie/verwijdering

Algemene informatie: Insertie en verwijdering kunnen gepaard gaan met wat pijn en bloedverlies. Indien de insertie moeilijk is verlopen en/of bij ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na de insertie, dient onmiddellijk een lichamenlijk onderzoek en een echografie te worden uitgevoerd om perforatie van het corpus uteri of de cervix uit te sluiten (zie ook ‘Perforatie’).

De procedure kan leiden tot flauwvallen als vasovagale reactie of een aanval bij een epileptische patiënt. In het geval van vroege verschijnselen van een vasovagale aanval, kan het zijn dat moet worden afgezien van de insertie of dat het systeem moet worden verwijderd. De vrouw dient op de rug te blijven liggen, met het hoofd omlaag en de benen omhoog in verticale positie indien nodig om de bloedtoevoer naar de hersenen te herstellen. De luchtwegen dienen vrij te worden gehouden en er dient altijd een intubatieslang bij de hand te zijn. Persistente bradycardie kan onder controle worden gehouden met intraveneuze atropine. Indien er zuurstof beschikbaar is, kan deze worden toegediend.

Perforatie: Perforatie van het corpus uteri of de cervix kan zich voordoen, meestal tijdens de insertie, hoewel dit ook pas enige tijd later kan worden vastgesteld. Dit kan gepaard gaan met ernstige pijn en continu bloedverlies. Indien er een perforatie wordt vermoed, dient het systeem zo spoedig mogelijk te worden verwijderd; er kan een operatie nodig zijn.

De incidentie van perforatie tijdens of na insertie van Levosert in het klinische onderzoek, waarbij vrouwen die borstvoeding gaven werden uitgesloten, bedroeg 0,1%.

In een grootschalig, prospectief, vergelijkend, niet-interventioneel cohortonderzoek bij IUD-gebruiksters (N=61.448 vrouwen), was de incidentie van perforatie 1,3 (95% BI: 1,1-1,6) per 1.000 inserties in het hele onderzoekscohort; 1,4 (95% BI: 1,1-1,8) per 1.000 inserties in het cohort voor een ander LNG-IUD en 1,1 (95% BI: 0,7-1,6) per 1.000 inserties in het cohort met koper-IUD.

In het onderzoek werd aangetoond dat zowel borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling gepaard gingen met een verhoogd risico op perforatie (tabel 1). Deze risico's waren onafhankelijk van het type ingebracht IUD.

Tabel 1: Incidentie van perforatie per 1.000 inserties voor het hele onderzoekscohort, ingedeeld naar borstvoeding en tijd sinds de bevalling ten tijde van de insertie (vrouwen die gebaard hebben)

	Borstvoeding ten tijde van de insertie	Geen borstvoeding ten tijde van de insertie
Insertie ≤ 36 weken na de bevalling	5,6 (95% BI 3,9-7,9; n=6.047 inserties)	1,7 (95% BI 0,8-3,1; n=5.927 inserties)
Insertie >36 weken na de bevalling	1,6 (95% BI 0,0-9,1; n=608 inserties)	0,7 (95% BI 0,5-1,1; n=41.910 inserties)

Borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling werden ook in de subgroep die gedurende 5 jaar werd gevolgd bevestigd als risicofactoren.

Het risico op perforatie kan verhoogd zijn bij postpartum inserties (zie rubriek 4.2), bij vrouwen die borstvoeding geven en bij vrouwen met een uterus die in retroversie ligt.

Herbeoordeling na insertie moet de leidraad volgen zoals hierboven gegeven onder de titel “Medisch onderzoek”, met mogelijkheid tot aanpassing indien klinisch aangewezen bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

Bekkeninfectie: Bij gebruiksters van kopere intra-uteriene systemen(IUD) doet zich het hoogste percentage bekkeninfecties voor tijdens de eerste maand na insertie en neemt het later af.

Bekende risicofactoren voor ontstekingsziekte van het bekken zijn meerdere sekspartners, frequente geslachtsgemeenschap en een jonge leeftijd. Een bekkeninfectie kan ernstige gevolgen hebben, omdat het de vruchtbaarheid kan verminderen en het risico op een ectopische zwangerschap kan verhogen. Net als bij andere gynaecologische of chirurgische procedures kan er na insertie van een IUD een ernstige infectie of sepsis (inclusief groep A-streptokokkensepsis) ontstaan, hoewel dit zeer zelden voorkomt.

Bij vrouwen die Levosert gebruiken met symptomen en tekenen die wijzen op een bekkeninfectie, is bacteriologisch onderzoek aangewezen en wordt zelfs bij onopvallende symptomen regelmatige controle aanbevolen, en dient er te worden gestart met het gebruik van geschikte antibiotica. Levosert hoeft niet verwijderd te worden, tenzij de symptomen niet binnen de volgende 72 uur verdwijnen, of tenzij de vrouw wil dat Levosert wordt verwijderd. Levosert moet worden verwijderd als de vrouw recidiverende endometritis of bekkeninfecties krijgt, of als een acute infectie ernstig is.

Complicaties die tot falen leiden

Expulsie: In klinische onderzoeken met Levosert bij de indicatie anticonceptie was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Symptomen van partiële of volledige expulsie van Levosert kunnen bloedverlies of pijn zijn. Een systeem kan echter uit de uterus worden gestoten zonder dat de vrouw dit merkt. Ze is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Aangezien Levosert vermindering van menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van menstrueel bloedverlies een aanwijzing voor expulsie zijn.

Het risico op expulsie is verhoogd bij

- Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies (waaronder vrouwen die Levosert gebruiken voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies)
- Vrouwen met een BMI die hoger is dan normaal ten tijde van de insertie; dit risico neemt geleidelijk toe met een toenemende BMI

Vrouwen moeten worden geadviseerd over mogelijke tekenen van expulsie en over hoe de draadjes van Levosert te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van Levosert is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Levosert doen afnemen.

Een partieel uitgestoten Levosert moet worden verwijderd. Op het moment van verwijderen kan een nieuw systeem worden ingebracht, mits zwangerschap is uitgesloten.

Verdwenen draadjes: Indien de verwijderdraadjes niet zichtbaar zijn ter hoogte van de cervix bij een vervolgonderzoek, moet eerst een zwangerschap worden uitgesloten. Het is mogelijk dat de draadjes in de uterus of in het baarmoederhalskanaal werden opgetrokken en dat ze tijdens de volgende menstruatie opnieuw verschijnen. Als ze niet te vinden zijn, is het mogelijk dat ze zijn afgebroken, dat het systeem is uitgestoten, of in zeldzame gevallen dat het systeem buiten de uterus zit na de uterus geperforeerd te hebben. Er dient een echografie te worden geregeld om het IUD te lokaliseren, en er dient intussen andere anticonceptie te worden geadviseerd. Als het IUD niet met een echografie gelokaliseerd kan worden en er geen aanwijzingen voor expulsie zijn, dient een röntgenfoto van de buik te worden gemaakt om uit te sluiten dat het IUD zich buiten de uterus bevindt.

Onregelmatig bloedverlies

Onregelmatig bloedverlies: Met Levosert wordt gewoonlijk een aanzienlijke afname van menstrueel bloedverlies bereikt binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling. Toegenomen menstrueel bloedverlies of onverwacht bloedverlies kan een aanwijzing voor expulsie zijn. Indien de menorrhagie aanhoudt, dient de

vrouw opnieuw te worden onderzocht. Er dient een beoordeling van de uterusholte te worden uitgevoerd met een echografie. Daarnaast dient een biopsie van het endometrium te worden overwogen.

Risico bij premenopauzale vrouwen

Omdat tijdens de eerste maanden van de behandeling bij premenopauzale vrouwen onregelmatig bloedverlies/spotting kan optreden, wordt aanbevolen om pathologie van het endometrium vóór insertie van Levosert uit te sluiten.

Wanneer controleren op zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden: De mogelijkheid van een zwangerschap dient te worden overwogen indien de menstruatie niet plaatsvindt binnen zes weken na het begin van de vorige menstruatie en expulsie dient te worden uitgesloten. Een herhaalde zwangerschapstest is niet noodzakelijk voor amenorroïsche patiënten tenzij aangewezen door andere symptomen. Voor details over cijfers van amenorroe, zie rubriek 5.1.

Advies voor herbeoordeling van de behandeling bij menorrhagie: met Levosert wordt gewoonlijk een aanzienlijke afname van menstrueel bloedverlies bereikt binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling. Indien er binnen deze periode geen aanzienlijke afname van het bloedverlies wordt bereikt, dienen andere behandelingen te worden overwogen.

Andere risico's tijdens gebruik

Ectopische zwangerschap: het absolute risico op een ectopische zwangerschap bij gebruiksters van een IUD met levonorgestrel is laag. Wanneer een vrouw echter zwanger wordt met Levosert *in situ*, is het relatieve risico op een ectopische zwangerschap verhoogd. De mogelijkheid van een ectopische zwangerschap dient te worden overwogen in het geval van lage abdominale pijn, met name als de menstruatie uitblijft of als een amenorroïsche vrouw begint te bloeden.

In het uitgevoerde klinische onderzoek was de totale incidentie van ectopische zwangerschap met Levosert ongeveer 0,12 per 100 vrouwjaren. Vrouwen die het gebruik van Levosert overwogen, dienen te worden geïnformeerd over de tekenen, symptomen en risico's van een ectopische zwangerschap. Bij vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van Levosert, dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen en geëvalueerd.

Vrouwen die reeds een ectopische zwangerschap hebben doorgemaakt, een operatie aan de eileiders hebben ondergaan of een ontsteking in het bekken hebben doorgemaakt, hebben een verhoogd risico op een ectopische zwangerschap. Het risico op een ectopische zwangerschap bij vrouwen die een ectopische zwangerschap hebben doorgemaakt en Levosert gebruiken is niet bekend. De mogelijkheid van een ectopische zwangerschap dient te worden overwogen in het geval van lage abdominale pijn, met name als de menstruatie uitblijft of als een amenorroïsche vrouw begint te bloeden. Een ectopische zwangerschap kan een operatie vereisen en kan leiden tot verlies van vruchtbaarheid.

Ovariumcysten: Ovulatoire cycli met een eisprong treden meestal op bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Soms is de follikelatresie vertraagd en gaat de follikelrijping door. Deze vergrote follikels kunnen klinisch niet onderscheiden worden van ovariumcysten. De meeste van deze follikels zijn asymptomatisch, hoewel sommige gepaard kunnen gaan met bekkenpijn of dyspareunie.

In een klinisch onderzoek naar Levosert waarin 280 vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies waren geïncludeerd en van wie er 141 Levosert kregen, werd 12 maanden na de insertie ovariumcyste (symptomatisch en asymptomatisch) gemeld bij 9,9% van de patiënten. In een klinisch onderzoek naar Levosert waarin 1.751 vrouwen waren geïncludeerd, traden symptomatische ovariumcysten op bij ongeveer 4,5% van de proefpersonen die Levosert gebruikten en bij 0,3% van de proefpersonen die stopten met het gebruik van Levosert vanwege een ovariumcyste.

In de meeste gevallen verdwijnen de ovariumcysten spontaan binnen twee tot drie maanden observatie. Indien dit niet gebeurt, worden voortzetting van de echografische controle en andere

diagnostische/therapeutische maatregelen aanbevolen. In zeldzame gevallen is chirurgische interventie noodzakelijk.

Psychische stoornissen: Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen in het geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Borstkanker

Risico bij premenopauzale vrouwen

In een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken is gemeld dat bij vrouwen die nu een combinatie oraal anticonceptivum (OAC) gebruiken, met name oestrogeen/progestageen preparaten, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het totale risico op borstkanker.

De kans op de diagnose van borstkanker bij gebruiksters van anticonceptiemethoden met alleen progestageen (pillen, implantaten en injecties), waaronder Levosert, is mogelijk even groot als met een combinatie-OAC. Voor anticonceptiepreparaten met alleen progestageen is het bewijs echter gebaseerd op veel kleinere populaties van gebruiksters en is het bewijs dus minder overtuigend dan voor combinatie-OAC's.

Algemene informatie

Glucosetolerantie: Lage doses levonorgestrel kunnen de glucosetolerantie aantasten en de bloedglucoseconcentraties dienen bij gebruiksters van Levosert die aan diabetes lijden te worden gemonitord.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van progestagenen kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, met name cytochroom P450-enzymen zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiva (bijv. griseofulvine, rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz). Anderzijds kunnen stoffen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen (bijv. itraconazol, ketoconazol) remmen, de serumconcentraties van levonorgestrel verhogen. De invloed van deze geneesmiddelen op de anticonceptieve werkzaamheid van Levosert is niet bekend, maar er wordt niet aangenomen dat de invloed groot is vanwege het plaatselijke werkingsmechanisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levosert mag niet worden gebruikt tijdens een bestaande of vermoede zwangerschap. In het geval van een accidentele zwangerschap bij een vrouw met Levosert *in situ* (zie rubriek 5), dient een ectopische zwangerschap te worden uitgesloten (zie rubriek 4.4) en moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd, omdat er een hoog risico bestaat op zwangerschapscomplicaties (abortus, vroeggeboorte, infectie en sepsis). Verwijdering van Levosert of onderzoek van de uterus met een sonde kan ook tot een spontane abortus leiden. Als deze procedures niet mogelijk zijn of als de vrouw de zwangerschap wil voortzetten, moet zij op de hoogte worden gebracht van de risico's en moeten dergelijke zwangerschappen

dus nauwlettend gemonitord worden. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die op complicaties van de zwangerschap wijzen, zoals krampende buikpijn met koorts, te melden.

Plaatselijke blootstelling aan levonorgestrel

Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op viriliserende effecten op een vrouwelijke foetus door de intra-uteriene blootstelling aan levonorgestrel. Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van masculinisatie van de externe genitalia van de vrouwelijke foetus door de lokale blootstelling aan levonorgestrel tijdens zwangerschap met een levonorgestrelhoudend spiraal in situ.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de dosis levonorgestrel wordt tijdens de borstvoeding overgedragen. Omdat er geen risico voor de zuigeling is te verwachten, kan de borstvoeding bij gebruik van Levosert worden gehandhaafd. Uterien bloedverlies is zelden gemeld bij vrouwen die een levonorgestrel bevattend IUD gebruiken tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van een levonorgestrel bevattend IUD verandert het verloop van de vruchtbaarheid bij de vrouw niet na verwijdering van het IUD.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levosert heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen vaker voor tijdens de eerste maanden na de insertie, en nemen bij langduriger gebruik af.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 10% van de gebruiksters) zijn o.a. uteriene/vaginale bloeding waaronder spotting, oligomenorroe, amenorroe (zie rubriek 5.1) en benigne ovariumcysten.

De frequentie van benigne ovariumcysten is afhankelijk van de gebruikte diagnostische methode. De meeste follikels zijn asymptomatisch en verdwijnen binnen drie maanden. In een klinisch onderzoek werden bij in totaal 280 deelnemende proefpersonen 52 gevallen van ovariumcysten gemeld, waarvan 25 met Levosert.

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA- (MedDRA SOKs) weergegeven. De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken.

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Zeer vaak: ≥ 1/10	Vaak: ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginale bacteriële infecties, vulvo- vaginale mycotische infecties			
Immuunsysteem-				Overgevoeligheid,

aandoeningen				inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem
Psychische stoornissen		Depressieve stemming Zenuwachtigheid Verminderd libido		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Migraine Presyncope	Syncope	
Bloedvataandoeningen		Duizeligheid		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn/ abdominaal ongemak Misselijkheid Abdominale distensie Braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne		Alopecia Hirsutisme Pruritus Eczeem Chloasma/ huidhyperpigmentatie	Huiduitslag Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Ectopische zwangerschap	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Uteriene/ vaginale bloeding waaronder spotting, oligomenorroe, amenorroe Benigne ovarium-cysten	Bekkenpijn Dysmenorroe Vaginale afscheiding Vulvovaginitis Gevoelige borsten Pijn in de borsten Dyspareunie Baarmoederspasmus	Baarmoederperforatie* Bekkenontstekingsziekte Endometritis Cervicitis Papanicolaou-uitstrijkje normaal, klasse II	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn tijdens de procedure Bloeding tijdens de procedure	Expulsie van intra-uterien anticonceptief hulpmiddel	Oedeem	
Onderzoeken		Gewichtstoename		

*Deze frequentie is gebaseerd op een grootschalig, prospectief, vergelijkend, niet-interventioneel cohortonderzoek bij IUD-gebruiksters, waaruit is gebleken dat borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren voor perforatie zijn (zie rubriek 4.4). In

klinische onderzoeken met een levonorgestrel bevattend IUD waarbij vrouwen die borstvoeding gaven werden uitgesloten van deelname, was de frequentie van perforatie ‘zelden’.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Gevallen van sepsis (inclusief groep A-streptokokkensepsis) zijn gemeld na insertie van een IUD (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Wanneer een vrouw zwanger wordt met Levosert *in situ*, is het relatieve risico op een ectopische zwangerschap verhoogd (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Gevallen van borstkanker zijn gemeld bij gebruiksters van een levonorgestrel bevattend IUD (frequentie niet bekend, zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de insertie- of verwijderingsprocedure van Levosert: pijn, bloeding en insertiegerelateerde vasovagale reactie met duizeligheid of syncope (zie rubriek 4.4). De procedure kan ook een insult veroorzaken bij patiënten met epilepsie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Intra-uteriene anticonceptiva, plastic IUD met progestageen, ATC-code: G02BA03

Levonorgestrel is een progestageen dat in de gynaecologie op verschillende manieren wordt gebruikt: als het bestanddeel progestageen in orale anticonceptiva, in hormoonsubstitutie therapie of alleen voor anticonceptie in minipillen en subdermale implantaten. Levonorgestrel kan ook rechtstreeks in de uterusholte worden toegediend als IUD. Hierdoor kan dagelijks een zeer lage dosis worden toegediend, omdat het hormoon rechtstreeks wordt afgegeven in het doelwitorgaan.

Het anticonceptieve werkingsmechanisme van het levonorgestrel bevattend IUD is hoofdzakelijk gebaseerd op hormonale effecten die de volgende veranderingen veroorzaken:

- Voorkomen van proliferatie van het endometrium
- Verdikking van het cervixslijm waardoor het passeren van sperma wordt geremd
- Onderdrukking van de ovulatie bij sommige vrouwen.

De fysieke aanwezigheid van het systeem in de uterus levert naar verwachting ook een geringe bijdrage aan het anticonceptieve effect.

Bij idiopathische menorrhagie is het voorkomen van proliferatie van het endometrium het waarschijnlijke werkingsmechanisme van het levonorgestrel bevattende IUD voor het verminderen van bloedverlies.

Klinische werkzaamheid

Onderzoek naar anticonceptie

Bij insertie volgens de instructies voor insertie biedt Levosert anticonceptieve bescherming. De anticonceptieve werkzaamheid van Levosert werd onderzocht in een grootschalig klinisch onderzoek. Het cumulatieve zwangerschapspercentage berekend als de Pearl-index (PI) bij vrouwen in de leeftijd van 16 tot en met 35 jaar bij aanvang van de studie was 0,15 (95% BI: 0,002-0,55) op het einde van jaar 1 en 0,18 (95% BI: 0,09-0,33) op het einde van jaar 8. De cumulatieve en jaar-per-jaar Pearl indexen worden hieronder weergegeven:

Tabel 4: Cumulatieve en jaar-per-jaar Pearl index in de primaire effectiviteitspopulatie (leeftijd tussen 16 en 35 jaar bij aanvang van de studie)

Jaar	Zwangerschapsaantal	Aantal deelnemers*	Cumulatief			Jaar-per-jaar		
			Cyclussen	PI	(95% BI)	Cyclussen	PI	(95% BI)
Jaar 1	2	1276	17175	0,15	(0,02-0,55)	17175	0,15	(0,02-0,55)
Jaar 2	4	1035	31380	0,25	(0,09-0,54)	14205	0,37	(0,10-0,94)
Jaar 3	1	860	43140	0,21	(0,08-0,43)	11760	0,11	(0,00-0,62)
Jaar 4	1	720	53031	0,20	(0,08-0,39)	9891	0,13	(0,00-0,73)
Jaar 5	1	597	61368	0,19	(0,09-0,36)	8337	0,16	(0,00-0,87)
Jaar 6	0	500	68284	0,17	(0,08-0,33)	6916	0,00	(0,00-0,69)
Jaar 7**	2	406	73930	0,19	(0,10-0,35)	5646	0,46	(0,06-1,66)
Jaar 8**	0	302	78229	0,18	(0,09-0,33)	4299	0,00	(0,00-1,12)

BI = Betrouwbaarheidsinterval, PI = Pearl Index

*hebben het respectievelijke jaar vervolledigd

**406 en 302 deelnemers hebben jaar 7 en jaar 8 vervolledigd, respectievelijk; 380 en 257 deelnemers waren ≤ 39 jaar oud aan het begin van het respectievelijke jaar van gebruik

Ondersteunende analyses voor jaar 7 en jaar 8 van de jaar-per-jaar niet-cumulatieve Pearl Index, exclusief 28-daagse cycli waarin een deelnemer meldde één of meerdere dagen een andere anticonceptiemethode te hebben gebruikt, uit de noemer en met gebruik van een subset van de effectiviteitspopulatie beperkt tot deelnemers van 35 jaar of jonger aan het begin van het jaar, hadden respectievelijk een totaal van 3873 \times 28-daagse cycli met een Pearl Index van 0,67 (0,08 - 2,42) en een totaal van 2677 \times 28-daagse cycli met een Pearl Index van 0,00 (0,00 - 1,79).

19% van de Levosert-gebruiksters werd amenorroïsch tegen het eind van het eerste jaar van gebruik, 27% tegen het eind van het tweede jaar van gebruik, 36% tegen het eind van het derde jaar van gebruik, 37% tegen het eind van het vierde jaar van gebruik, 40% tegen het eind van het vijfde jaar van gebruik, 40% tegen het eind van het zesde jaar van gebruik, 39% tegen het eind van het zevende jaar van gebruik en 39% tegen het eind van het achtste jaar van gebruik.

Zwaar menstrueel bloedverlies

In het klinische onderzoek waarin vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies (≥ 80 ml per menstruatiedicyclus) werden geëvalueerd, werd met Levosert een aanzienlijke afname van menstrueel bloedverlies bereikt binnen 3 tot 6 maanden behandeling. De hoeveelheid menstrueel bloedverlies bij vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies nam tegen het eind van drie maanden gebruik af en de afname bleef gedurende het onderzoek (12 maanden) aanhouden, waarbij zwaar menstrueel bloedverlies veroorzaakt door submucosale fibroïden mogelijk minder gunstig kan reageren. Het effect bleef aanhouden tijdens de vervolgfase van het onderzoek (tot 36 maanden). Minder bloedverlies bevordert een toename van hemoglobine in het bloed van patiënten met zwaar menstrueel bloedverlies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De initiële afgiftesnelheid *in vivo* van 20,4 microgram/dag levonorgestrel uit Levosert neemt af naar 17,7 microgram/dag gedurende het eerste jaar, 15,3 microgram/dag gedurende het tweede jaar, 13,3 microgram/dag gedurende het derde jaar, 11,5 microgram/dag gedurende het vierde jaar, 10,0 microgram/jaar gedurende het vijfde jaar, 8,7 microgram/dag in het zesde jaar, 7,5 microgram/dag gedurende het zevende jaar en 6,5 microgram/dag gedurende het achtste jaar. Levonorgestrel wordt direct afgegeven in de uterusholte met lage plasmaconcentraties (252 ± 123 pg/ml 7 dagen na insertie en 88 ± 37 pg/ml na 8 jaar), wat leidt tot slechts geringe systemische effecten.

Distributie

Levonorgestrel is in hoge mate gebonden aan eiwitten (voornamelijk aan het sex hormone binding globulin [SHBG]). Minder dan 2% van het circulerende levonorgestrel is beschikbaar als vrij steroïde. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 L.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot een groot aantal inactieve metabolieten. De belangrijkste metabole routes zijn de reductie van de $\Delta 4$ -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2α , 1β en 16β , gevolgd door conjugatie. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het oxidatieve metabolisme van levonorgestrel. De beschikbare *in vitro* data wijzen erop dat CYP-gemedieerde biotransformatiereacties mogelijk minder relevant kunnen zijn voor levonorgestrel dan reductie en conjugatie.

Eliminatie

De farmacokinetiek van levonorgestrel zelf is uitgebreid onderzocht en gerapporteerd in de literatuur. Een halfwaardetijd van 20 uur wordt beschouwd als de beste schatting, hoewel sommige onderzoeken waarden van slechts 9 uur hebben gerapporteerd en andere van wel 80 uur. Een andere belangrijke bevinding, hoewel deze overeenkomt met de ervaring met andere synthetische steroïden, heeft interindividuele verschillen in metabole klaringssnelheden laten zien, zelfs bij intraveneuze toediening.

De totale klaring van levonorgestrel uit plasma is circa 1,0 ml/min/kg. Van levonorgestrel worden slechts sporen in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden met feces en urine met een excretieratio van circa 1. De excretiehalfwaardetijd die voornamelijk door metabolieten wordt bepaald, is ongeveer 1 dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een ander speciaal risico voor mensen dan de informatie die al is opgenomen in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Samenstelling van geneesmiddelreservoir en membraan: Polydimethylsiloxaan (PDMS)
Samenstelling van T-frame: T-frame van lage dichtheid polyethyleen met 20-24% bariumsulfaat
Samenstelling van verwijderdraad: Polypropyleen, koper ftalocyanineblauw

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medisch hulpmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het IUD Levosert met de inserter is individueel verpakt in thermisch gevormd plastic blister met verwijderbare folie. Steriele blisterverpakking is verpakt in een kartonnen doos met de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart..

Verpakkingsgrootten:

Eén intra-uterien systeem met inserter.

Multiverpakking met vijf verpakkingen van één intra-uterien systeem met inserter.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien de insertietechniek anders is dan bij andere intra-uteriene hulpmiddelen, moet speciale aandacht worden besteed aan het aanleren van de juiste insertietechniek. In de verpakking zitten speciale instructies voor de insertie.

Levosert wordt geleverd in een steriele verpakking die pas mag worden geopend als dat nodig is voor de insertie. Elk systeem moet worden ingebracht onder aseptische omstandigheden. Zodra Levosert is ingebracht, moet de inserter worden weggegooid.

Indien de verzegeling van de steriele verpakking is verbroken, moet het systeem dat erin zit worden weggegooid overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het hanteren van biologisch gevaarlijk afval. Ook een verwijderd Levosert en verwijderde inserter moeten op deze manier worden weggegooid. De kartonnen buitenverpakking en de binnenverpakking met afpelbare afsluiting mogen als huishoudelijk afval worden verwijderd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126673

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 5.1, 5.2, 6.5 en 6.6: 27 juni 2024