

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 6 jaar geleidelijk af met circa 60%.

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 (figuur 1b) 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 (figuur 1a). 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 x 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

Starten van de behandeling

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt Levosert ingebracht in het cavum uteri binnen zeven dagen na aanvang van de menstruatie. Het kan op elk moment tijdens de cyclus worden vervangen door een nieuw systeem.

Insertie postpartum: Om het risico op perforatie te verlagen, dienen inserties postpartum te worden uitgesteld totdat de uterus volledig is geïnvolueerd. Niet eerder inbrengen dan zes weken na de bevalling. Indien de patiënt na de bevalling aanzienlijk bloedverlies en/of pijn ervaart, dan dienen een infectie of andere oorzaken vóór insertie te worden uitgesloten. Levosert kan ook onmiddellijk worden ingebracht na een abortus in het eerste trimester.

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

Als de gebruikster gebruik wil blijven maken van dezelfde methode, kan meteen een nieuw systeem worden ingebracht. Er is dan geen aanvullende bescherming nodig.

Pediatrische patiënten

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

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.

Instructies voor gebruik en andere instructies

Levosert wordt geleverd in een steriele verpakking die pas mag worden geopend als dat nodig is voor de insertie. Het uitgepakte 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).

Wijze van inbrengen van Levosert

Het wordt sterk aangeraden dat Levosert alleen wordt ingebracht door artsen/beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het inbrengen van levonorgestrel bevattende IUD's en/of die voldoende training hebben gehad om levonorgestrel bevattende IUD's in te brengen.

Indien het inbrengen moeilijk verloopt en/of er sprake is van ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na het inbrengen, raadpleeg dan rubriek 4.4.

Levosert wordt steriel geleverd en is gesteriliseerd met ethyleenoxide. Niet opnieuw steriliseren. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of open is. Inbrengen vóór de laatste dag van de maand die op het etiket vermeld staat.

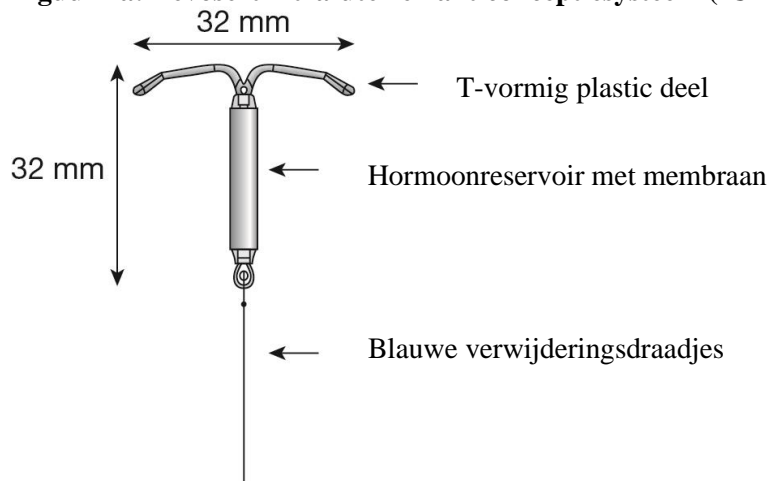
Levosert (figuur 1a) wordt geleverd in een blister afgesloten met verwijderbare folie, en wordt met de meegeleverde inserter (figuur 1b) ingebracht in de uterus holte door de instructies voor insertie zorgvuldig te volgen.

De volgende instructie voor insertie wordt verstrekt in de doos met het IUD.

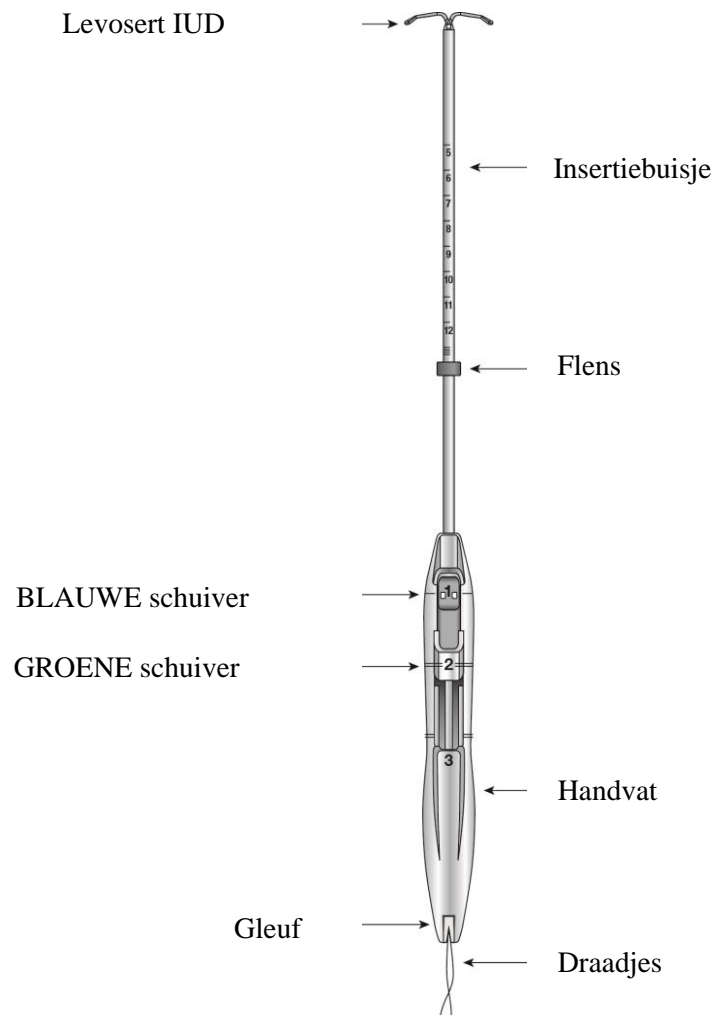
Lees de volgende instructies voor gebruik zorgvuldig, aangezien er enig verschil kan zijn in het type inserter vergeleken met andere intra-uteriene afleveringsystemen (*intrauterine devices*, IUD's) die u eerder heeft gebruikt.

Beschrijving

Figuur 1a: Levosert intra-uterien anticonceptiesysteem (IUD)



Figuur 1b: Levosert IUD met inserter



Figuur 1c: Inserterschuivers



- Levosert is verpakt en gedeeltelijk voorgeladen in de inserter. De draadjes zijn door het insertiebuisje gehaald, en komen via een opening in het handvat bij de gleuf naar buiten.

- Het handvat van de inserter heeft een BLAUWE schuiver met het cijfer '1' erop en een GROENE schuiver met het cijfer '2'. Op het handvat staat een '3' om de inbrengprocedure gemakkelijker te maken.

- Door de schuivers te bewegen worden de benodigde posities bereikt om de insertieprocedure te voltooien.

Gebruiksaanwijzingen

1. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt Levosert ingebracht binnen zeven dagen na aanvang van de menstruatie. Het kan op elk moment tijdens de cyclus worden vervangen door een nieuw systeem.
2. Het wordt sterk aangeraden Levosert alleen te laten inbrengen door artsen/beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die hiervoor voldoende zijn opgeleid en die deze instructies zorgvuldig hebben gelezen vóór het inbrengen van Levosert.
3. Levosert wordt geleverd in een steriele verpakking die pas mag worden geopend als dat nodig is voor het inbrengen. Het uitgepakte product dient te worden gebruikt onder aseptische omstandigheden. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of open is.
4. Bepaal de ligging (anteversie, retroversie) en grootte van de uterus door middel van een gynaecologisch onderzoek. Sluit een zwangerschap en contra-indicaties uit.
5. Plaats een speculum, gebruik een geschikte antiseptische oplossing om de vagina en de cervix te reinigen.
6. Gebruik cervixdilatoren als cervicale stenose is gediagnosticeerd. Niet forceren om weerstand te overwinnen. Indien dilatatie van de cervix nodig is, overweeg dan het gebruik van pijnstillers en/of een paracervicaal blok.
7. Neem de cervix vast met een tenaculumforceps en pas lichte tractie toe om het cervicale kanaal en de uterus holte op één lijn te brengen
8. Bepaal de diepte van de uterus met hystero-metrie. Als de uterus minder diep is dan 5,5 cm moet de procedure worden stopgezet.

Vorbereiding voor insertie

Stap 1: Openen van de steriele verpakking van Levosert

- Haal de verzegelde blisterverpakking met Levosert uit de doos.
- Inspecteer de verzegelde blisterverpakking en gebruik het product niet als de verpakking, inserter of het IUD is beschadigd.
- Leg de blisterverpakking op een plat oppervlak met de verwijderbare folie naar boven.
- Verwijder de folie.

Stap 2: De inserter uit de blisterverpakking halen (figuur 2)

Figuur 2

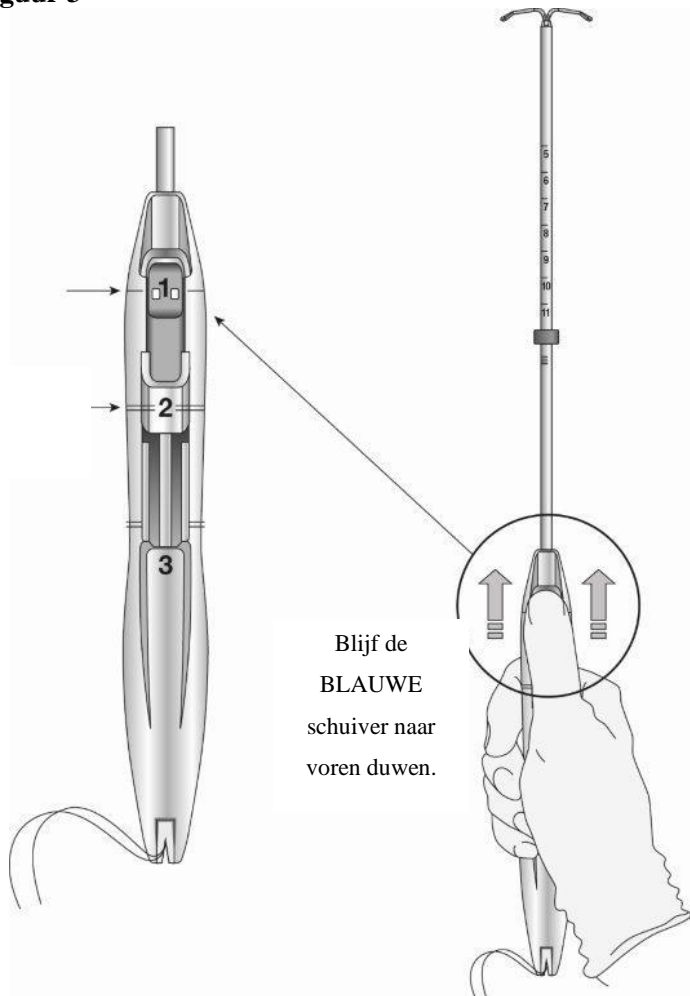


- Om de inserter uit de schaal te halen: het handvat onder de schuivers vastpakken en voorzichtig draaien (figuur 2).

NB: Niet proberen de inserter uit de verpakking te halen door aan het buisje te trekken.

Stap 3: Schuivers volledig naar voren om Levosert te laden (figuur 3)

Figuur 3



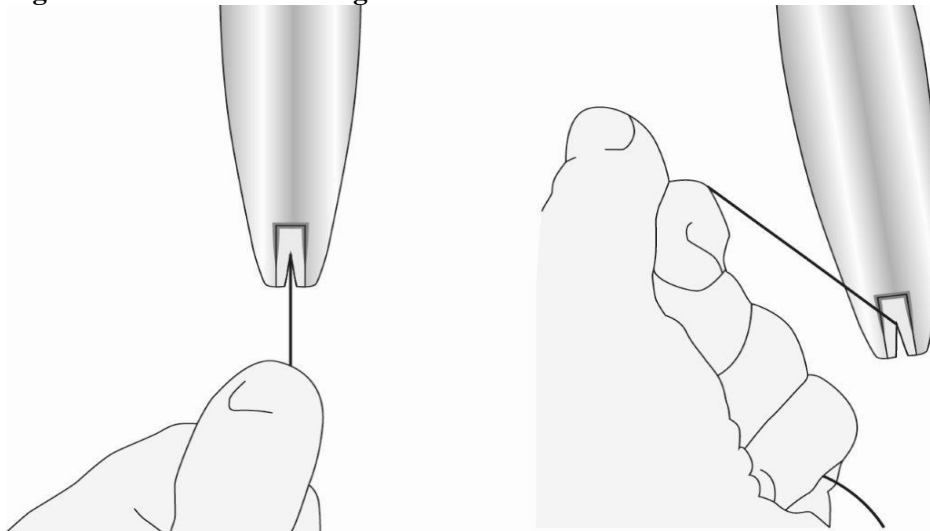
Blijf de
BLAUWE
schuiver naar
voren duwen.

- Op de BLAUWE schuiver (met het cijfer '1' erop) staat een enkele streep, die op dezelfde hoogte moet komen als de enkele streep op het handvat.
- Op de GROENE schuiver (met het cijfer '2' erop) staat een dubbele streep, die op dezelfde hoogte moet komen als de dubbele streep op het handvat.
- Pak het handvat vast met uw duim of vinger in de groeve van de BLAUWE schuiver (over het cijfer '1') en oefen **druk naar voren** uit, terwijl u ervoor zorgt dat beide schuivers **volledig naar voren geduwd** zijn.

Stap 4: Levosert in de inserter laden

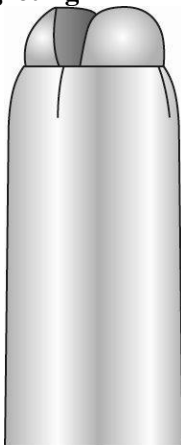
- Zorg ervoor dat de armen van het IUD horizontaal zijn (op één lijn met het horizontale vlak van het handvat en de flens), pas de rotatie van het IUD zo nodig aan met behulp van het vlakke steriele oppervlak van de blisterverpakking.
- Terwijl u de blauwe schuiver **naar voren blijft duwen**, trekt u de draden **recht** naar achteren om Levosert in het insertiebuisje te laden. Zorg ervoor dat tijdens het trekken een gelijkmatige spanning op beide draden wordt toegepast. Trek de draden naar boven of beneden om de draden in de gleuf onderaan het handvat vast te zetten (figuur 4a); u moet **de draden vastzetten** in de gleuf om te voorkomen dat het IUD boven uit het insertiebuisje komt. Zodra de draden in de gleuf vastzitten, **laat u de draden los**.

Figuur 4a: De draden in de gleuf vastzetten



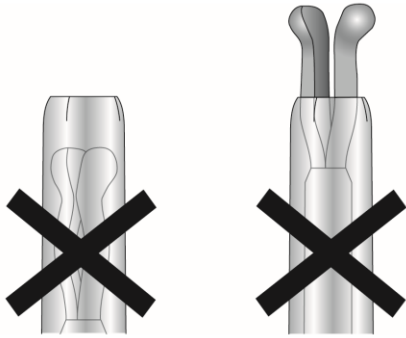
- Nadat het IUD is geladen, blijft u de BLAUWE schuiver **naar voren duwen** om het IUD in de juiste positie te houden.
- Als het IUD correct geladen is, zit het volledig in het insertiebuisje, waarbij de uiteinden van de armen een halfronde top boven aan het buisje vormen (figuur 4b, uitvergroting 1).

Figuur 4b: Positie van het IUD in het insertiebuisje
Uitvergroting 1



De verdikkingen aan het uiteinde van de laterale armen moeten dichtbij en tegenover elkaar staan, iets boven het bovenuiteinde van het insertiebuisje (uitvergroting 1).

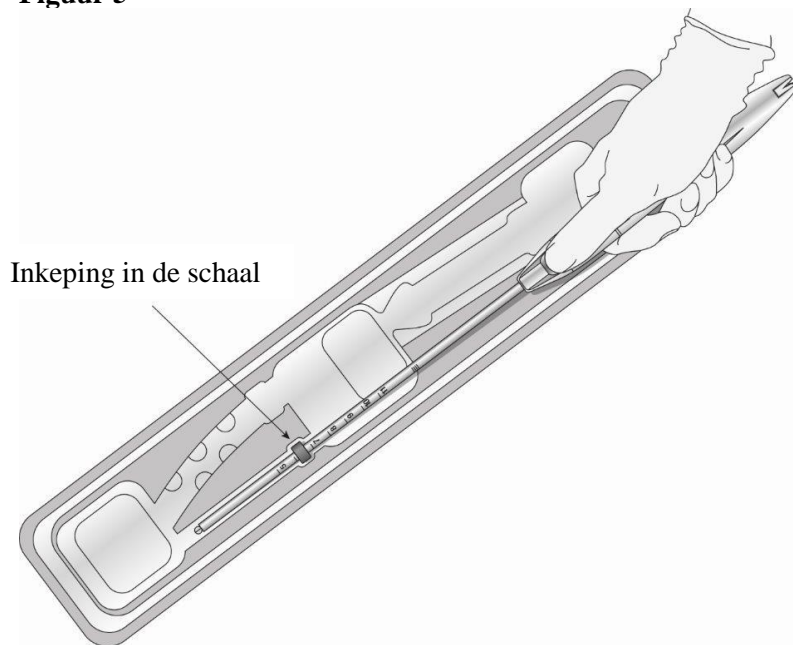
Uitvergroting 2



- Als het IUD niet correct geladen is (uitvergroting 2), probeer dan niet om het in te brengen.
- Om Levosert opnieuw te laden:
 - Trek de BLAUWE schuiver met uw duim terug totdat de groeve op één lijn komt met de GROENE schuiver om het IUD los te laten.
 - Trek de draden handmatig uit de gleuf.
 - Breng de BLAUWE schuiver weer in de voorwaartse positie en herhaal de stappen voor het laden.

Stap 5: Aanpassen van de flens (figuur 5)

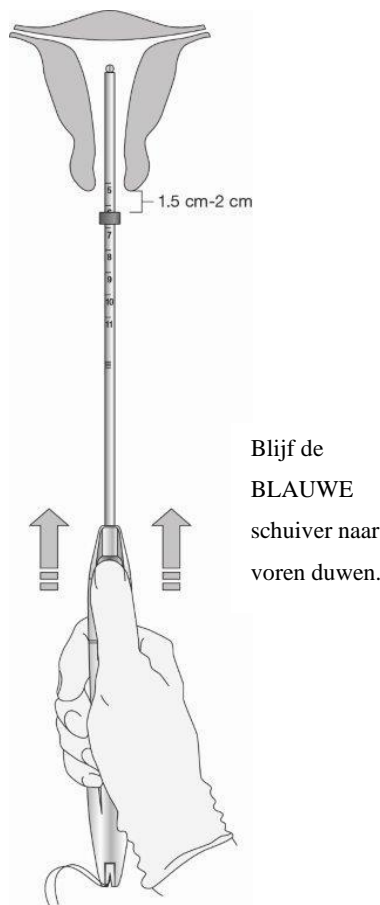
Figuur 5



- Stel de flens in op de gemeten uterusdiepte aan de hand van de sondemeting. Om de flens aan te passen, plaatst u de vlakke zijde van de flens in de inkeping van de schaal (figuur 5) of tegen een steriele rand in de schaal. Schuif het insertiebuisje zo ver als nodig om de flens naar de correcte gemeten diepte te schuiven. Zorg ervoor dat de vlakke zijden van de flens zich in hetzelfde horizontale vlak bevinden als het handvat.
 - Indien de kromming van het insertiebuisje moet worden aangepast aan de anatomische richting van de uterus, kunt u het insertiebuisje krommer of rechter buigen. Niet te scherp buigen, om knikken te voorkomen.
 - Zorg ervoor dat zodra de flens in de juiste positie is gebracht, de flens niet in contact komt met voorwerpen die de positie ervan kunnen veranderen (bv. schaal, speculum, tenaculum, enz.).
- NB: Als de flens of een ander steriel oppervlak tijdens een stap moet worden aangeraakt, dienen steriele handschoenen te worden gebruikt.

Stap 6: Levosert inbrengen in de uterus (figuur 6)

Figuur 6



- Oefen lichte tractie uit op het tenaculum en blijf de **BLAUWE** schuiver **naar voren duwen**, terwijl u het geladen insertiebuisje via de baarmoedermond inbrengt. Beweeg het buisje naar voren tot de bovenrand van de flens zich op 1,5-2 cm afstand van de externe baarmoedermond bevindt (figuur 6). Blijf de **BLAUWE** schuiver tijdens de hele insertieprocedure naar voren duwen.
 - De flens op dit moment **NIET** naar de cervix brengen.
 - De inserter **NIET** forceren. Indien nodig het cervixkanaal dilateren.

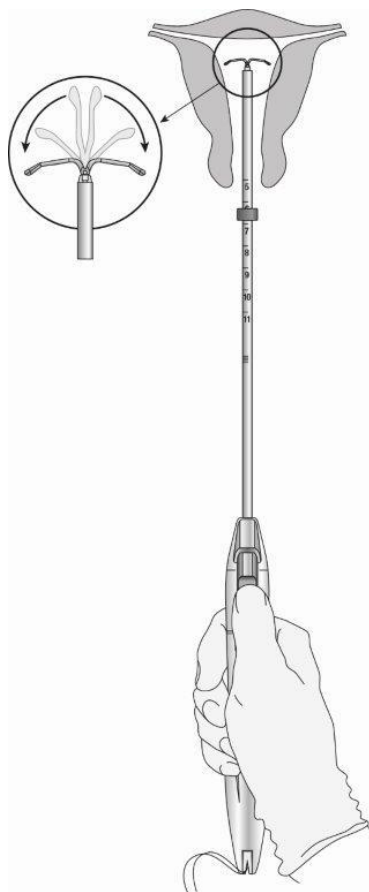
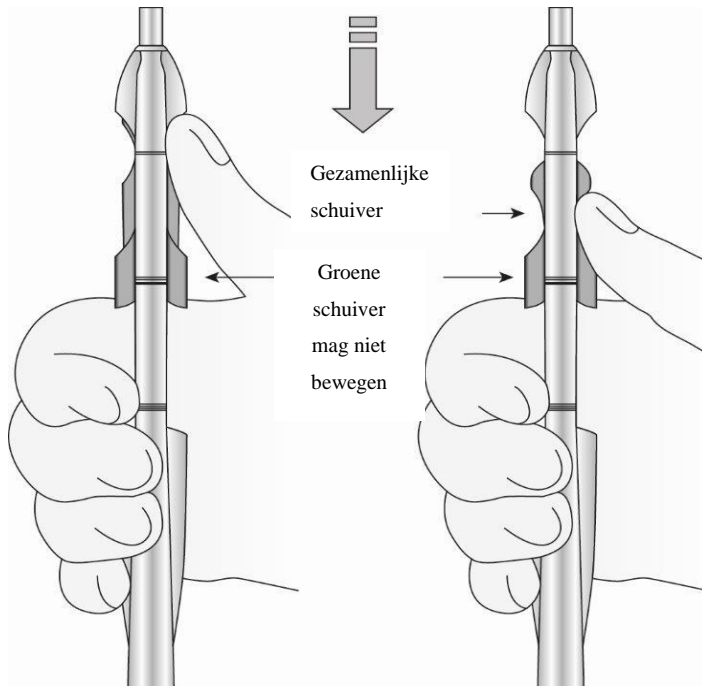
Stap 7: Afgifte en openen van de armen van het IUD

Figuur 7a

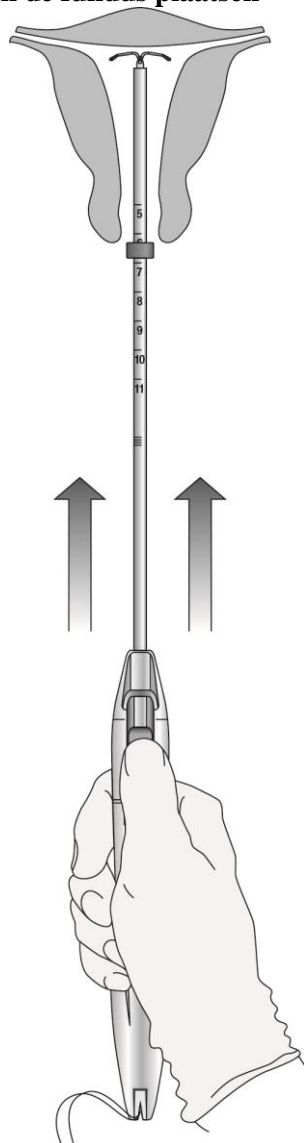
Duw de **BLAUWE** schuiver naar

- Schuif met uw duim of vinger alleen de **BLAUWE** schuiver voorzichtig terug totdat u een weerstand voelt. De **BLAUWE** en **GROENE** schuivers zullen samenkomen en één gezamenlijke schuiver vormen. Beweeg de **BLAUWE** schuiver niet meer dan nodig is om de gezamenlijke schuiver te vormen. Houd de **GROENE** schuiver zodanig dat de dubbele strepen op de schuiver en het insertiehandvat op één lijn blijven (figuur 7a). Hierdoor kunnen de armen van het IUD zich openen in het onderste uterusgedeelte. Trek de schuivers niet verder terug, omdat het IUD hierdoor te vroeg op de verkeerde plaats kan worden afgegeven.

- Wacht 10-15 seconden zodat de armen van het IUD de tijd krijgen om zich volledig te openen.



Figuur 7b: Levosert in de fundus plaatsen

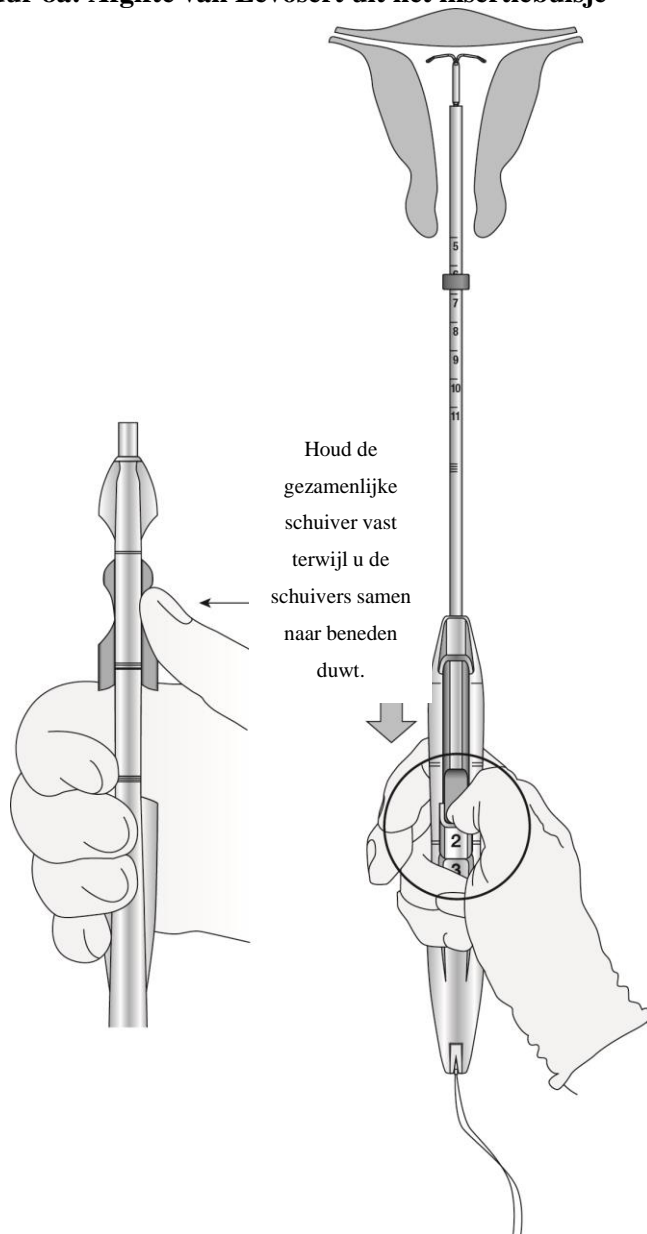


• Duw de inserter omhoog, zonder de schuivers te bewegen, totdat de flens de cervix raakt. Indien er weerstand bij de fundus wordt ondervonden, blijf dan niet verder omhoog duwen. Levosert bevindt zich nu tegen de fundus (figuur 7b).

NB: De plaats tegen de fundus is belangrijk om expulsie te voorkomen.

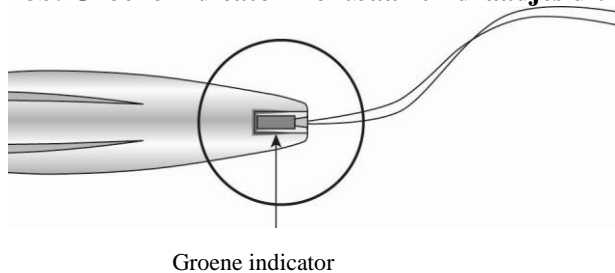
Stap 8: Afgifte van Levosert en voltooiing van de procedure

Figuur 8a: Afgifte van Levosert uit het insertiebuisje



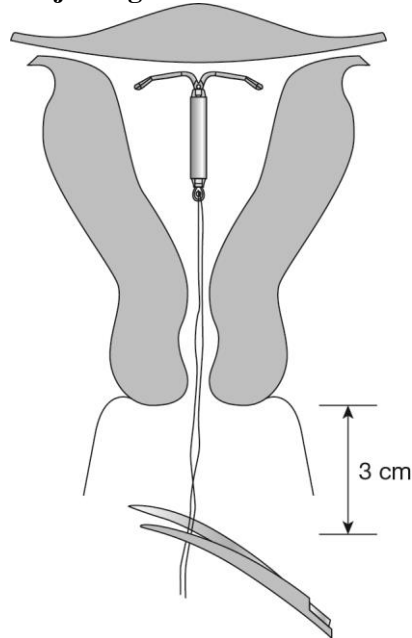
- Terwijl u de inserter stabiel houdt en de positie ten opzichte van de cervix behoudt, beweegt u **beide** schuivers (de **BLAUWE** en de **GROENE**) samen, terwijl u de gezamenlijke schuiver naar beneden richting het cijfer '3' op het handvat houdt (figuur 8a) totdat er een klik te horen is en de **GROENE** indicator onder aan het handvat zichtbaar is (figuur 8b).

Figuur 8b: Groene indicator zichtbaar en draadjes uit de gleuf halen



- Controleer de gleuf om ervoor te zorgen dat de draadjes goed los zijn gekomen (figuur 8b). Als ze niet zijn losgekomen of als er geen klik te horen was, pak de draadjes dan vast en trek de draadjes voorzichtig uit de gleuf.

Figuur 8c: De draadjes ongeveer 3 cm van de cervix afknippen



- Trek de inserter uit de uterus
- Gebruik een scherpe schaar met stompe punten om de draadjes van het IUD loodrecht op de draadlengte door te knippen, waarbij u ze ongeveer 3 cm uit de cervix laat hangen (figuur 8c).

NB: Knip de draden niet onder een hoek door, omdat de uiteinden daardoor scherp kunnen worden.

- Houd de draadjes niet onder spanning en trek niet aan de draadjes tijdens het knippen, om verplaatsing van het IUD te voorkomen.

Het inbrengen van Levosert is nu voltooid.

Belangrijke informatie om tijdens of na de insertie rekening mee te houden:

- Indien u vermoedt dat het IUD niet op de juiste plaats zit:
 - Controleer de positie met een echografie of een ander geschikt radiologisch onderzoek.
 - Indien wordt vermoed dat het IUD niet correct is ingebracht, dient Levosert te worden verwijderd. Na verwijdering mag niet hetzelfde Levosert-IUD worden ingebracht.

BELANGRIJK:

Indien de insertie moeilijk is verlopen en/of bij ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na de insertie, dient onmiddellijk een lichamelijk onderzoek en een echografie te worden uitgevoerd om perforatie van het corpus uteri of de cervix uit te sluiten. Indien nodig het systeem verwijderen en een nieuw, steriel systeem inbrengen.

Meld elk geval van perforatie van de uterus of insertieproblemen via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

Wijze van verwijderen van Levosert

Levosert wordt verwijderd door met een forceps voorzichtig aan de draadjes te trekken. Indien de draadjes niet zichtbaar zijn en het hulpmiddel zich in de uterus holte bevindt, kan het worden verwijderd met een smal tenaculum of intra-uteriene draadverwijderaar. Hiervoor kan dilatatie van het cervixkanaal nodig zijn.

Als een zwangerschap niet gewenst is, dient de verwijdering bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden uitgevoerd tijdens de menstruatie, op voorwaarde dat er een menstruatiecycclus lijkt te zijn. Als het systeem midden in de cyclus wordt verwijderd en de vrouw binnen een week geslachtsgemeenschap heeft gehad, loopt ze kans op een zwangerschap. Om continue anticonceptie te verzekeren, dient onmiddellijk een nieuw systeem te worden ingebracht of met een andere anticonceptiemethode te worden gestart.

Nadat Levosert is verwijderd, dient het IUD te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat het intact is. Bij gevallen waarbij het IUD lastig te verwijderen was, is soms gemeld dat de hormooncilinder over de

horizontale armen was gegleden en dat de armen samen in de cilinder verborgen zaten. Bij deze situatie is verder ingrijpen niet nodig zodra zeker is dat het IUD volledig is. De verdikkingen aan het uiteinde van de horizontale armen voorkomen gewoonlijk dat de cilinder volledig losraakt van het T-lichaam.

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. De patiënt dient zes weken na de insertie opnieuw te worden onderzocht en verdere onderzoeken dienen te worden uitgevoerd waar klinisch aangewezen, en aangepast aan de individuele vrouw in plaats van aan de standaardprocedure. Vóór de insertie dient een zwangerschap te worden uitgesloten en genitale infecties dienen met succes te worden behandeld. Vrouwen moeten worden geïnformeerd dat Levosert niet beschermt tegen hiv (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen (raadpleeg de onderstaande rubriek over bekkeninfecties).

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

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 koper-IUD's 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 uterusholte 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. In het klinische onderzoek naar anticonceptie met Levosert ontwikkelde zich bij ongeveer 19% van de Levosert-gebruiksters amenorroe tegen het eind van het eerste jaar van gebruik, bij 27% tegen het eind van het tweede jaar van gebruik, bij 37% tegen het eind van het derde jaar van gebruik, bij 37% tegen het eind van het vierde jaar van gebruik, bij 40% tegen het eind van het vijfde jaar van gebruik en bij 40% tegen het eind van het zesde jaar van gebruik.

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 overwegen, 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 over 6 jaar 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.

Postcoïtale anticonceptie: Levosert is niet bestemd voor gebruik als postcoïtaal anticonceptivum.

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 2: 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-aandoeningen | | | | Overgevoeligheid, inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem |
| Psychische stoornissen | | Depressieve stemming Zenuwachtigheid Verminderd libido | | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | Hoofdpijn Migraine Presyncope | Syncope | |
| 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- | Bekkenpijn Dysmenorroe Vaginale afscheiding Vulvovaginitis Gevoelige borsten Pijn in de borsten Dyspareunie Baarmoederspasmus | Baarmoederperforatie* Bekkenontstekingsziekte Endometritis Cervicitis Papanicolaou-uitstrijkje normaal, klasse II | |

| | | | | |
|---|--|---|--------|--|
| | cysten | | | |
| 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 uterus holte 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.

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, wordt hieronder weergegeven:

Tabel 3: Cumulatief zwangerschapspercentage met 95% betrouwbaarheidsinterval

| Jaar | Cumulatief zwangerschapspercentage* | 95% betrouwbaarheidsinterval |
|-------------------|--|-------------------------------------|
| Tot 1 jaar | 0,15 | 0,02-0,55 |
| Tot 6 jaar | 0,85 | 0,38-1,89 |

*Kaplan-Meiermethode

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, 37% 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 en 40% tegen het eind van het zesde jaar van gebruik.

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

Zwaar menstrueel bloedverlies

In het klinische onderzoek waarin vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies (≥ 80 ml per menstruatiedag) 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 20,1 microgram/dag levonorgestrel uit Levosert neemt af naar 17,5 microgram/dag gedurende het eerste jaar en naar 8,6 microgram/dag in het zesde jaar. Levonorgestrel wordt direct afgegeven in de uterus holte met lage plasmaconcentraties (252 ± 123 pg/ml 7 dagen na insertie en 93 ± 45 pg/ml na zes 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 Δ^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 (PETG) blister met verwijderbare folie (TYVEK-polyethyleen). Steriele blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

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 binnenste blisterverpakking 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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6; 20 januari 2023