

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levosert 20 mikrogram/24 timmar intrauterint inlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är levonorgestrel.

Det intrauterina inlägget innehåller 52 mg levonorgestrel. Den ursprungliga frisättningen är ca 20 mikrogram levonorgestrel per dygn, och minskar sedan gradvis till ca 70 % efter 8 år.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intrauterint inlägg.

Produkten innehåller ett insättningsverktyg och ett intrauterint inlägg med levonorgestrel som finns i insättningsverktygets spets. Insättningsverktyget består av insättningsrör, kolv, fläns, stomme och skjuthylsa. Inlägget består av en vit eller nästan vit hormonelastomerkärna, monterad på en T-stomme överdragen med ett ogenomskinligt membran, som reglerar frisättningen av levonorgestrel. T-stommen har en ögla i den vertikala delen och två horisontella armar i andra änden. På öglan sitter avlägsningstrådar fästa.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Preventivmedel.

Behandling av kraftiga menstruationsblödningar. Levosert kan vara särskilt användbart för kvinnor med kraftiga menstruationsblödningar som kräver (reversibelt) preventivmedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Levosert placeras i livmodern och har effekt i åtta år vid indikationen preventivmedel och en påvisad effekt i tre år vid indikationen kraftiga menstruationsblödningar. Levosert ska därför tas ut eller bytas ut efter 8 års användning, eller tidigare om kraftiga eller besvärliga menstruationsblödningar återkommer.

Insättning

Det rekommenderas starkt att Levosert endast sätts in av läkare/sjukvårdspersonal som har erfarenhet av insättning av intrauterina inlägg och/eller har utbildats i insättning av Levosert.

Före insättning ska patienten ha genomgått noggrann undersökning avseende eventuella kontraindikationer för insättning av intrauterina inlägg. Graviditet ska uteslutas före insättningen. Beakta

möjligheten för ägglossning och befruktning innan inlägget används. Levosert är inte lämpligt som postkoitalt preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4 under "Medicinsk undersökning").

Preventivmedel och kraftiga menstruationsblödningar

Tabell 1. Tidpunkt för insättning av Levosert hos fertila kvinnor

Första insättningen av Levosert	- Levosert ska placeras i livmodern inom 7 dagar efter menstruationens början. Levosert skyddar då mot graviditet från insättningsstidpunkten och inga ytterligare preventivmedel behövs. - Om insättning inte kan ske inom 7 dagar efter menstruationens början eller om kvinnan inte har regelbundna menstruationer kan Levosert sättas in när som helst under menstruationscykeln under förutsättning att läkaren/sjukvårdspersonalen på ett säkert sätt kan utesluta att kvinnan är gravid. I dessa fall kan inte skydd mot graviditet garanteras från insättningsstidpunkten. Därför ska en barriärmetod användas alternativt ska patienten avstå från vaginalt samlag under de nästföljande 7 dagarna för att undvika graviditet.
Insättning postpartum	I tillägg till ovanstående anvisningar ("Första insättningen av Levosert") gäller: Insättning postpartum ska skjutas upp tills livmodern återtagit normal storlek, dock tidigast 6 veckor efter förlossningen. Om återgången till normal storlek är betydligt fördröjd ska insättning först 12 veckor efter förlossningen övervägas.
Insättning efter abort under första trimestern	Levosert kan sättas in omedelbart efter abort under första trimestern. I detta fall behövs inga ytterligare preventivmedel.
Utbyte av Levosert	Levosert kan när som helst under menstruationscykeln bytas ut mot ett nytt system. I detta fall behövs inga ytterligare preventivmedel.
Byte från annan preventivmetod (t.ex. kombinationspiller, implantat)	- Levosert kan sättas in omedelbart om det med rimlig säkerhet kan fastställas att kvinnan inte är gravid. - Ytterligare preventivmedel krävs: Om det har gått mer än 7 dagar sedan menstruationen började ska kvinnan avstå från vaginalt samlag alternativt använda ytterligare preventivmedel under de nästföljande 7 dagarna.

Viktig information att ha i åtanke under eller efter insättning

Vid insättningsssvårighet och/eller mycket stark smärta eller blödning under eller efter insättningen ska risken för perforation beaktas och lämpliga åtgärder vidtas, t.ex. fysisk undersökning och ultraljudsundersökning.

Efter insättning ska kvinnan undersökas igen efter 4 till 6 veckor, varvid trådarna och inläggets placering kontrolleras för att bekräfta korrekt position. Enbart fysisk undersökning (inklusive kontroll av trådarna) räcker eventuellt inte för att utesluta partiell perforation, och ultraljudsundersökning kan övervägas (se avsnitt 4.4).

Uttagning/utbyte

Levosert avlägsnas genom ett försiktigt drag i trådarna med peang. Om trådarna inte är synliga och man på ultraljud kan se att inlägget befinner sig i livmoderhålan kan det tas ut med en smal peang. För detta

kan livmoderhalsen behöva vidgas, alternativt kan ett kirurgiskt ingrepp utföras. När Levosert tagits ut ska inlägget kontrolleras för att se att det är intakt.

Vid svårigheter att avlägsna inlägget har det i enstaka fall rapporterats att hormoncyllindern glider över de horisontella sidoarmarna och döljer dessa tillsammans inuti cylindern. Detta kräver ingen ytterligare åtgärd om det kan fastställas att det intrauterina inlägget är intakt. Knopparna på sidoarmarna hindrar i de flesta fall cylindern från att lossna helt från T-stommen.

Fortsatt skydd mot graviditet efter uttag

- Om kvinnan vill fortsätta med samma metod kan ett nytt inlägg sättas in omedelbart efter uttag av det första inlägget.
- Om kvinnan inte vill fortsätta med samma metod men inte heller vill bli gravid ska inlägget tas ut inom 7 dagar efter menstruationens början, under förutsättning att hon har regelbundna menstruationer. Om inlägget tas ut vid annan tidpunkt i menstruationscykeln och kvinnan har samlag inom en vecka därefter kan hon bli gravid. För garanterad kontinuerlig preventiv effekt ska en barriärmetod användas (t.ex. kondom), som inleds minst 7 dagar innan inlägget tas ut. När inlägget tagits ut ska den nya preventivmetoden påbörjas omedelbart (följ anvisningar för den nya preventivmetoden).

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Levosert har inte studerats hos patienter under 16 år. Levosert ska inte användas innan menarche.

Äldre patienter

Det finns ingen indikation för användning av Levosert till postmenopausala kvinnor.

Nedsatt leverfunktion

Levosert är kontraindicerat för patienter med levertumör eller andra akuta eller allvarliga leversjukdomar (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Levosert har inte studerats hos kvinnor med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Inlägget ska sättas in av hälso-/sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik.

Levosert levereras i steril förpackning som inte får öppnas förrän inlägget ska sättas in. Får inte omsteriliseras. Endast för engångsbruk. När förpackningen öppnats ska produkten hanteras under aseptiska förhållanden. Om den sterila förpackningens försegling är bruten ska inlägget kasseras (se avsnitt 6.6 för anvisningar om kassering). Inlägget får inte användas om innerförpackningen är skadad eller öppnad. Inlägget får inte sättas in efter det utgångsdatum som anges efter "EXP" på kartongen och på brickan med avrivbart lock, efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Levosert levereras med ett patientkort förpackat i yttre kartongen. Fyll i patientkortet och ge det till patienten efter insättningen.

Förberedelser inför insättning

- Undersök patienten för att utesluta kontraindikationer för insättning av Levosert (se avsnitt 4.3 och 4.4 under "Medicinsk undersökning").
- För in ett spekulum och inspektera cervix, rengör sedan cervix och vagina noga med lämplig antiseptisk lösning.

- Ta vid behov hjälp av en assistent.
- Fatta tag i främre delen av livmodertappen med klopeang eller annan tång för att stabilisera livmodern. Vid retroflektad livmoder kan det vara lämpligare att fatta tag i bakre delen av livmodertappen. Genom ett försiktigt drag med tången kan cervix rätas ut. Peangen ska hållas stilla och ett lätt motdrag mot cervix hållas konstant under hela insättningsproceduren.
- För in en uterussond genom cervix till fundus för att mäta djupet. Om livmoderns djup är < 5,5 cm ska insättningen avbrytas. Kontrollera livmoderhållans riktning och att det inte finns några tecken på abnormiteter i livmodern (t.ex. septum, submukösa myom) eller ett redan befintligt intrauterint inlägg som inte har avlägsnats. Om problem uppstår, överväg dilatation av kanalen. Om dilatation av cervix är nödvändig, överväg användning av analgetika och/eller paracervikalblockad.

Levosert ska sättas in i livmoderhålan med hjälp av medföljande insättningsverktyg. Följ noga anvisningarna i kartongen med Levosert intrauterint inlägg

4.3 Kontraindikationer

- Konstaterad eller misstänkt graviditet;
- Pågående eller recidiverande bäckeninflammation;
- Infektion i yttre könsorgan;
- Endometrit postpartum;
- Infekterad abort under de tre sista månaderna;
- Cervicit, cervixdysplasi;
- Misstänkt eller bekräftad malignitet i uterus eller cervix;
- Levertumör eller annan akut eller svår leversjukdom;
- Medfödd eller förvärvad abnormitet i uterus inklusive fibrom om de deformerar uterus-kaviteten;
- Odiagnostiserad blödning från uterus;
- Tillstånd i samband med ökad mottaglighet för infektioner;
- Aktuella eller misstänkta hormonberoende tumörer såsom bröstcancer (se avsnitt 4.4.);
- Akuta maligniteter som påverkar blodet eller leukemier förutom om de är i remission;
- Nylig trofoblasterisk sjukdom med kvarstående förhöjda hCG-nivåer;
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk undersökning

Innan insättning ska en fullständig medicinsk personlig anamnes och familjeanamnes tas. Denna och kontraindikationer samt varningar bör vara till hjälp vid den fysiska undersökningen. Puls och blodtryck ska mätas och en bimanuell bäckenundersökning utföras för att fastställa uterus position.

Innan inlägget sätts in ska graviditet uteslutas och underlivsinfektion vara färdigbehandlad. Kvinnan bör informeras om att Levosert inte skyddar mot hiv (AIDS) eller andra sexuellt överförbara sjukdomar (se nedanstående avsnitt om bäckeninfektioner).

Efter insättning ska kvinnan komma på återbesök efter 4 till 6 veckor, varvid trådarna och inläggets placering kontrolleras för att bekräfta korrekt position. Vaginal ultraljudsundersökning kan övervägas för att bekräfta att inlägget sitter i rätt läge. Om Levosert inte kan hittas i livmodern ska utstötning eller fullständig perforation övervägas (se avsnittet "Perforation" nedan) och röntgenundersökning kan göras. Därefter bör en undersökning göras en gång om året, eller oftare om det är kliniskt indicerat.

Kvinnor bör uppmanas att delta i cervix- och bröstscreening efter lämplighet för deras ålder.

Levosert är inte avsett att användas som postkoitalt preventivmedel.

Tillstånd där Levosert ska användas med försiktighet

Levosert kan användas med försiktighet efter att specialist konsulterats eller så bör avlägsnande av inlägget övervägas om något av följande tillstånd föreligger eller uppkommer för första gången under behandlingen:

- Migrän, fokalt migrän med asymmetrisk synförlust eller andra symtom som indikerar övergående cerebral ischemi
- Ovanligt svår eller ovanligt frekvent huvudvärk
- Gulsot
- Markant förhöjt blodtryck
- Maligniteter som påverkar blodet eller leukemier i remission
- Användning av kronisk kortikosteroidbehandling
- Tidigare anamnes på symtomatiska funktionella ovarialcystor
- Aktiv eller tidigare svår kärlsjukdom, såsom stroke eller hjärtinfarkt
- Svåra eller flera riskfaktorer för arteriell sjukdom
- Trombotisk arteriell sjukdom eller någon pågående embolisk sjukdom
- Akut venös tromboembolism

Levosert kan användas med försiktighet hos kvinnor med medfödd hjärtsjukdom eller hjärklaffsjukdom med risk för infektiös endokardit.

Oregelbundna blödningar kan dölja symtom och tecken på endometriepolyper eller cancer och i dessa fall måste diagnostiska åtgärder övervägas.

Kvinnor som använder Levosert ska i allmänhet uppmuntras att sluta röka.

Varningar och försiktighet vid insättning/avlägsnande

Allmän information: Insättning och avlägsnande kan förknippas med viss smärta och blödning. Vid insättningssvårighet och/eller mycket stark smärta eller blödning under eller efter insättning, ska fysisk undersökning och ultraljudsundersökning utföras omedelbart för att utesluta perforering av corpus uteri eller cervix (se även "Perforation").

Proceduren kan plötsligt framkalla svimning som en vasovagal reaktion eller ett anfall hos en patient med epilepsi. Vid tidiga tecken på ett vasovagalt anfall, kan man behöva avstå från insättningen eller avlägsna inlägget. Kvinnan ska ligga kvar i ryggläge, med sänkt huvudända och höjda ben till vertikalt läge vid behov för att återställa det cerebrala blodflödet. Fria luftvägar måste upprätthållas. Persisterande bradykardi kan kontrolleras med intravenöst atropin. Syrgas kan administreras om det finns tillgängligt.

Perforation: Perforation av livmoderväggen eller cervix kan inträffa, oftast under insättning, även om det kanske inte upptäcks förrän vid en senare tidpunkt. Detta kan minska effekten av Levosert. I vissa av dessa fall kan inlägget återfinnas utanför livmodern. Detta kan förknippas med svår smärta och ihållande blödning. Om man misstänker perforation ska det intrauterina inlägget avlägsnas snarast möjligt, kirurgi kan behövas.

Förekomsten av perforation under eller efter insättning av Levosert i den kliniska studien, där ammande kvinnor inte ingick, var 0,1 %.

I en stor prospektiv, jämförande, icke-interventions-, kohortstudie hos spiralanvändare (N=61 448 kvinnor), var förekomsten av perforation 1,3 (95 % CI: 1,1-1,6) per 1 000 insättningar i hela studiekohorten, 1,4 (95 % CI: 1,1-1,8) per 1 000 insättningar i kohorten för ett annat intrauterint inlägg med levonorgestrel och 1,1 (95 % CI: 0,7-1,6) per 1 000 insättningar i kopparspiralkohorten.

Studien visade att både amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen var associerade med en ökad risk för perforation (se tabell 1). Dessa riskfaktorer var oberoende av vilken typ av spiral som sattes in.

Tabell 1: Förekomst av perforation per 1 000 insättningar för hela studiekohorten, stratifierad efter amning och tid efter förlossning vid insättning (kvinnor som fött barn)

	Ammar vid tidpunkten för insättning	Ammar inte vid tidpunkten för insättning
Insättning ≤ 36 veckor efter förlossning	5,6 (95% CI 3.9-7.9; n=6 047 insättningar)	1,7 (95 % CI 0,8-3,1; n=5 927 insättningar)
Insättning > 36 veckor efter förlossning	1,6 (95 % CI 0,0-9,1; n=608 insättningar)	0,7 (95 % CI 0,5-1,1; n=41 910 insättningar)

Amning vid insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen har bekräftats som riskfaktorer även i undergruppen som följdes upp i 5 år.

Risken för perforation kan vara ökad vid insättning post-partum (se avsnitt 4,2), hos ammande kvinnor och hos kvinnor med en retroflektad livmoder.

Undersökning efter insättning bör följa anvisningarna presenterade ovan under rubriken "Medicinsk undersökning", inklusive övervägande av vaginal ultraljudsundersökning för att säkerställa att inlägget sitter rätt 4 till 6 veckor efteråt. Detta kan anpassas efter efter kliniskt behov hos kvinnor med riskfaktorer för perforation.

Bäckeninfektion: Hos användare med intrauterina inlägg med koppar inträffar det högsta antalet bäckeninfektioner under den första månaden efter insättningen och minskar därefter.

Kända riskfaktorer för bäckeninfektioner är flera sexpartners, frekventa samlag och låg ålder.

Bäckeninfektion kan få allvarliga konsekvenser eftersom det kan påverka fertilitet och öka risken för extrauterin graviditet. Som vid andra gynekologiska eller kirurgiska åtgärder, kan allvarlig infektion eller sepsis (inklusive sepsis orsakad av streptokocker i grupp A) inträffa efter insättning av inlägget, även om det är extremt sällsynt.

För kvinnor som använder Levosert med symtom och tecken som tyder på bäckeninfektion indikeras bakteriologiska undersökningar och övervakning rekommenderas även vid svaga symtom och lämpligt antibiotika bör sättas in. Levosert behöver inte avlägsnas såvida inte symtomen inte avtar inom 72 timmar eller kvinnorna önskar att Levosert avlägsnas. Levosert måste avlägsnas om kvinnorna upplever recidiverande endometrit eller bäckeninfektion eller om en akut infektion är allvarlig.

Komplikationer som leder till bristande funktion

Utstötning: I kliniska studier med Levosert för indikationen antikonception, var utstötningsfrekvensen låg (<4 % av insättningarna) och i samma storleksordning som setts för andra intrauterina inlägg. Blödningar eller smärtor kan vara symtom på partiell eller fullständig utstötning av Levosert. Inlägget kan även stötas ur livmoderkaviteten utan att kvinnan märker detta och leda till förlust av det preventiva skyddet. Eftersom Levosert minskar menstruationsblödningarna kan ökad blödningsmängd vara tecken på utstötning.

Risk för utstötning är förhöjd hos

- kvinnor med anamnes på kraftig menstruationsblödning (inklusive kvinnor som använder Levosert för behandling av kraftig menstruationsblödning)
- kvinnor med högre BMI än normalt vid tiden för insättning; denna risk ökar successivt med stigande BMI.

Kvinnan ska informeras om eventuella tecken på utstötning och hur hon ska kontrollera Levosert trådar och rådas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om hon inte kan känna trådarna. En barriärmetod (såsom en kondom) ska användas tills Levosert läge har bekräftats.

Partiell utstötning kan minska effekten av Levosert.

En partiellt utstött Levosert måste tas ut. Ett nytt inlägg kan sättas in vid tidpunkten för uttagandet, förutsatt att en graviditet har uteslutits.

Förlorade trådar: Om trådarna inte syns vid cervix vid en uppföljningsundersökning, måste graviditet först uteslutas. Om trådarna har dragits upp i uterus eller livmoderhalskanalen kan de visa sig igen under nästa menstruation. Om graviditet har uteslutits, kan trådarna vanligtvis lokaliseras genom försiktig sondering med ett lämpligt instrument. Om man inte kan hitta trådarna kan de ha brutits av, inlägget kan ha stötts ut eller, i sällsynta fall, kan inlägget vara extrauterint efter att ha perforerat uterus. Vaginal ultraljudsundersökning bör utföras för att lokalisera inlägget och ett alternativt preventivmedel bör användas under tiden. Om inlägget inte kan lokaliseras och inga bevis finns för utstötning, ska man utföra en slätröntgen av buken för att utesluta ett extrauterint inlägg.

Oregelbundna blödningar

Oregelbundna blödningar: Levosert åstadkommer vanligen en betydande minskning av den menstruella blodförlusten inom 3 till 6 månaders behandling. Ökat menstruellt flöde eller oväntad blödning kan indikera en utstötning. Om menorrhagi kvarstår ska kvinnan undersökas igen. En bedömning av livmoderhålan ska utföras med ultraljudsundersökning. En endometriebiopsi bör också övervägas.

Risk hos premenopausala kvinnor

Eftersom oregelbundna blödningar/stänkeblödningar kan uppstå under de första månadernas behandling hos premenopausala kvinnor, rekommenderas att endometriell patologi utesluts före insättning av Levosert.

När ska graviditet kontrolleras hos kvinnor i fertil ålder: Möjlig graviditet ska övervägas om menstruation inte sker inom sex veckor från början av föregående menstruation och utstötning ska uteslutas. Ett nytt graviditetstest behövs inte hos patienter med amenorré såvida det inte indikeras av andra symtom. Hos kvinnor i fertil ålder utvecklas oligomenorré och/eller amenorré gradvis hos ungefär 20 % av användarna. För detaljer om amenorréfrekvens, se avsnitt 5.1.

Råd om behandling för menorrhagi: Levosert åstadkommer vanligen en betydande minskning av den menstruella blodförlusten inom 3 till 6 månaders behandling. Om en betydande minskning av blodförlusten inte uppnås under denna tid bör alternativa behandlingar övervägas.

Andra risker vid användning

Extrauterin graviditet: Kvinnor med anamnes på extrauterin graviditet, tubarkirurgi eller bäckeninfektion löper högre risk för extrauterin graviditet. Den totala risken för extrauterin graviditet för användare av intrauterint inlägg med levonorgestrel är låg. När kvinnor blir gravida med Levosert in situ, är emellertid den relativa sannolikheten för extrauterin graviditet förhöjd. Möjligheten för extrauterin graviditet bör övervägas vid smärta i nedre delen av buken – särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna med amenorré börjar blöda.

I den genomförda kliniska studien var den totala förekomsten av extrauterin graviditet med Levosert ungefär 0,12 per 100 kvinnoår. Kvinnor som överväger Levosert ska informeras om tecken, symtom och risker för extrauterin graviditet. För kvinnor som blir gravida under användning av Levosert, måste möjligheten för extrauterin graviditet övervägas och utvärderas.

Kvinnor med tidigare anamnes på extrauterin graviditet, tubarkirurgi eller bäckeninfektion har en ökad risk för extrauterin graviditet. Risken för extrauterin graviditet hos kvinnor som tidigare har haft extrauterin graviditet och som använder Levosert är okänd. Möjligheten för extrauterin graviditet bör övervägas vid smärta i nedre delen av buken, särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna med amenorré börjar blöda. Extrauterin graviditet kan kräva operation och kan leda till minskad fertilitet.

Ovarialcystor: Ovarialcystor med follikelruptur inträffar vanligen hos kvinnor i fertil ålder. Follikelatresi fördröjs ibland och follikulogenes kan fortsätta. Dessa förstörade folliklar kan inte urskiljas kliniskt från ovarialcystor. De flesta av dessa folliklar är asymtomatiska, även om vissa kan åtföljas av bäckensmärta eller dyspareuni.

I en klinisk prövning med Levosert som inkluderade 280 kvinnor med kraftig menstruationsblödning varav 141 fick Levosert, rapporterades ovarialcysta (symtomatisk och asymtomatisk) hos 9,9 % av patienterna 12 månader efter insättningen. I en klinisk prövning med Levosert, som inkluderade 1 751 patienter, uppträdde symtomatiska ovarialcystor hos cirka 4,5 % av patienterna med Levosert; under 6 år och 0,3 % av patienterna avbröt användningen av Levosert på grund av en ovarialcysta.

I de flesta fall försvinner ovarialcystor spontant under två till tre månaders övervakning. Om detta inte skulle ske rekommenderas kontinuerlig ultraljudsövervakning och andra diagnostiska/behandlingsåtgärder. Kirurgisk intervention behövs i sällsynta fall.

Psykiatriska tillstånd: Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Bröstcancer

Risk hos premenopausala kvinnor

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, vanligen östrogen-gestagenpreparat. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer.

Risken för att få bröstcancer diagnostiserad hos användare av metoder med enbart gestagen (preparat med enbart gestagen, implantat och injicerbara preparat), inklusive Levosert, är möjligen av samma storlek som vid kombinerade p-piller. För preventivmedel med enbart gestagen grundas beviset på mycket mindre populationer av användare och är mindre avgörande än bevisen för kombinerade p-piller.

Allmän information

Glukostolerans: Levonorgestrel i låg dos kan påverka glukostoleransen och blodkoncentrationerna bör övervakas hos användare av Levosert med diabetes.

T-stommen i Levosert innehåller bariumsulfat så att den kan ses på röntgen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen för gestagener kan vara ökad genom samtidig användning av substanser som är kända för att inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer, särskilt cytokrom P450-enzymen, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och antiinfektiva medel (t.ex. griseofulvin, rifampicin,

rifabutin, nevirapin, efavirenz). Å andra sidan kan substanser som är kända för att hämma läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. itraconazol, ketokonazol) höja koncentrationerna av levonorgestrel i serum. Dessa läkemedels påverkan på preventivmedelseffekten för Levosert är inte känd men den anses inte ha större betydelse på grund av den lokala verkningsmekanismen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Levosert är inte avsedd att användas under eller vid misstänkt graviditet. Vid oplanerad graviditet med Levosert in situ (se avsnitt 5), ska extrauterin graviditet uteslutas (se avsnitt 4.4) och inlägget bör tas ut så snart som möjligt eftersom hög risk för graviditetskomplikationer (abort, för tidig födsel, infektion och sepsis) föreligger. Uttagning av Levosert eller sondering av livmodern kan också resultera i spontan abort. Om dessa åtgärder inte är möjliga eller om kvinnan önskar fortsätta graviditeten ska hon informeras om dessa risker och att sådana graviditeter därför måste övervakas noggrant. Kvinnan ska instrueras om att rapportera alla symtom som tyder på komplikationer, t.ex. smärtsamma kramper i underlivet med feber.

Lokal exponering för levonorgestrel

Dessutom kan en ökad risk för viriliserande effekter hos kvinnliga foster inte uteslutas efter intrauterin exponering för levonorgestrel. Det har förekommit enstaka fall med maskulinisering av de yttre könsorganen hos kvinnliga foster efter lokal exponering för levonorgestrel under graviditet med en intrauterint inlägg innehållande levonorgestrel på plats.

Amning

Levonorgestrel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk vid användning av intrauterint inlägg med levonorgestrel. Eftersom inga effekter på barnet förväntas kan amning fortsätta vid användning av Levosert. Uterusblödning har rapporterats i sällsynta fall hos kvinnor som använder intrauterint inlägg med levonorgestrel under amning.

Fertilitet

Användningen av intrauterint inlägg med levonorgestrel ändrar inte den kvinnliga fertilitetens förlopp efter avlägsnandet av det intrauterina inlägget.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levosert har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är vanligare under de första månaderna efter insättandet men avtar under långvarig användning.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 10 % av patienterna) omfattar uterus-/vaginalblödning inklusive stänklödning, oligomenorré, amenorré (se avsnitt 5.1) och benigna ovarialcystor.

Frekvensen av benigna ovarialcystor beror på vilken diagnosmetod som används, och i kliniska studier har förstörade folliklar diagnostiserats hos 12 % av försökspersonerna som använder ett intrauterint inlägg med levonorgestrel. De flesta folliklarna är asymtomatiska och försvinner inom tre månader..

I tabell 2 nedan anges biverkningar enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (MedDRA SOCs). Förekomsten baseras på kliniska försöksdata.

Tabell 2: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkningar			
	Mycket vanliga: ≥ 1/10	Vanliga: ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga: ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta: ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Infektioner och infestationer	Vaginala bakterieinfektioner, Vulvovaginala mykotiska infektioner			
Immunsystemet				Överkänslighet inklusive utslag, urtikaria och angioödem
Psykiatriska tillstånd		Nedstämdhet Nervositet Nedsatt libido		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Migrän Presynkope	Synkope	
Blodkärl		Yrsel		
Magtarmkanalen		Magsmärtor/ obehag Illamående Uppspänd buk Kräkning		
Hud och subkutan vävnad	Akne		Alopeci Hirsutism Klåda Eksem Kloasma/hyperpigmentering av huden	Utslag Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Extrauterin graviditet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Uterus- /vaginalblödning inklusive stänklödning, oligomenorré, amenorré Benigna ovarialcystor	Smärta i bäckenet Dysmenorré Vaginal flytning Vulvovaginit Ömmande bröst Bröstsärta Dyspareuni Uterinspasm	Uterusperforation* Bäckeninflammation Endometrit Cervicit Normalt vaginalt Papanicolaou-utstryk, klass 2	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Procedural smärta Procedural blödning	Utstött intrauterint inlägg	Ödem	
Undersökningar		Viktökning		

*Denna frekvens är baserad på en stor prospektiv jämförande icke-interventions kohortstudie med användare av intrauterina inlägg som visar att amning vid insättning eller insättning upp till 36 veckor efter förlossningen är oberoende riskfaktorer för perforation (se avsnitt 4.4). I kliniska studier med intrauterina inlägg med levonorgestrel som exkluderade ammande kvinnor var frekvensen för perforation ”sällsynta”.

Infektioner och infestationer

Fall av sepsis (inklusive sepsis orsakad av streptokocker, grupp A) har rapporterats efter insättning av intrauterint inlägg (se avsnitt 4.4).

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

När en kvinna blir gravid med Levosert in situ ökar den relativa risken för extrauterin graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Fall med bröstcancer har rapporterats hos användare av intrauterint inlägg med levonorgestrel (ingen känd frekvens, se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats i samband med insättning eller avlägsnande av Levosert: smärta, blödning, och insättningsrelaterad vasovagal reaktion med yrsel eller svimning (se avsnitt 4.4.). Åtgärden kan också plötsligt framkalla anfall hos patienter med epilepsi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: intrauterina preventivmedel, intrauterint inlägg av plast med gestagen ATC-kod: G02BA03

Levonorgestrel är ett gestagen som används på olika sätt inom gynekologi: som gestagenkomponent i orala preventivmedel, i hormonell ersättningsbehandling eller enskilt för preventivmedel i minipiller och subdermala implantat. Levonorgestrel kan också administreras direkt in i livmoderhålan som ett intrauterint inlägg. Detta möjliggör mycket låg daglig dosering eftersom hormonet frisätts direkt in i målorganet.

Preventivmedlets verkningsmekanism för det intrauterina inlägget med levonorgestrel baseras huvudsakligen på hormonella effekter som ger följande förändringar:

- Förhindrad proliferation av endometriet.
- Förtjockning av livmoderhalsens slem och därmed förhindrad passage av sperma.
- Suppression av ägglossning hos vissa kvinnor.

Den fysiska närvaron av inlägget i uterus kan också förväntas bidra något till dess preventivmedelseffekt.

Vid idiopatisk menorrhagi är den förhindrade proliferationen i endometriet den troliga verkningsmekanismen för intrauterint preventivmedel för minskad blodförlust.

Klinisk effekt

Prövning av preventivmedel

Vid insättning enligt insättningsinstruktionerna, ger Levosert preventivskydd. Preventiv effektivitet av Levosert undersöktes i en stor klinisk prövning. Den kumulativa graviditetsfrekvensen, beräknad som Pearl Index (PI) hos kvinnor i åldern 16 till 35 år, vid studiens start, var 0,15 (95 % CI: 0,02; 0,55) vid slutet av år 1 och 0,18 (95 % CI: 0,09; 0,33) vid slutet av år 8.

Det kumulativa och år för år Pearl Indexet visas i tabellen nedan:

Tabell 4: Kumulativt och år för år Pearl Index i den primära effektpopulationen (16-35 år vid studiestart)

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

CI = konfidensintervall, PI = Pearl Index

*avslutat respektive år

**406 och 302 patienter som slutförde år 7 respektive år 8, 380 och 257 patienter var ≤ 39 år gamla i början av respektive användningsår

Stödjande analyser av icke kumulativt årligt Pearl Index för år 7 och år 8, där man exkluderat 28-dagarscykler under vilka en patient rapporterade en eller flera dagars användning av en annan preventivmetod från nämnaren, och begränsat effektpopulationen till personer som var 35 år eller yngre i början av året, hade totalt $3\,873 \times 28$ dagars cykler med en PI på 0,67 (0,08; 2,42) för år 7 och totalt $2\,677 \times 28$ dagars cykler med en PI på 0,00 (0,00; 1,79) för år 8.

19 % av Levosertanvändarna blev amenorréiska vid slutet av det första året, 27 % i slutet av det andra året, 36 % vid slutet av det tredje året, 37 % vid slutet av det fjärde året, 40 % vid slutet av det femte året, 40 % vid slutet av det sjätte året, 39 % vid slutet av det sjunde året, och 39 % vid slutet av det åttonde året.

Kraftig menstruationsblödning

I den kliniska prövningen där kvinnor med kraftig menstruationsblödning (≥ 80 ml per menstruationscykel) undersöktes, uppnådde Levosert en betydande minskning av menstruationsblodförlusten inom 3 till 6 månaders behandling. Blödningsvolymen hos kvinnor med kraftig menstruationsblödning hade minskat efter tre månaders användning och upprätthölls under studiens varaktighet (12 månader), dock kan kraftiga menstruationsblödningar orsakade av myom svara mindre bra på behandlingen. Effekten kvarstod under förlängningsfasen av studien (upp till 36 månader). Minskad blödning främjar en ökning av blodhemoglobin hos patienter med kraftig menstruationsblödning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den initiala frisättningshastigheten *in vivo* på 20,4 mikrogram/dag levonorgestrel från Levosert minskar till 17,7 mikrogram/dag under det första året, 15,3 mikrogram/dag under det andra året, 13,3 mikrogram/dag under det tredje året, 11,5 mikrogram/dag under det fjärde året, 10,0 mikrogram/dag under det femte året, och 8,7 mikrogram/dag under det sjätte året, 7,5 mikrogram/dag under det sjunde

året och 6,5 mikrogram/dag under det åttonde året. Levonorgestrel levereras direkt till livmoderhålan med låga plasmakoncentrationer (252 ± 123 pg/ml 7 dagar efter insättning och 88 ± 37 pg/ml efter 8 år) vilket resulterar i endast mindre systemiska effekter.

Farmakokinetiken för levonorgestrel i sig har studerats och rapporterats i stor omfattning i litteraturen. En halveringstid på 20 timmar anses vara den bästa uppskattningen, även om vissa studier har rapporterat värden så korta som 9 timmar och andra så länge som 80 timmar. Ett annat viktigt fynd, i överensstämmelse med erfarenhet från andra syntetiska steroider, har varit markanta skillnader i metabolisk clearance-hastighet bland enskilda personer, även vid intravenös administrering. Levonorgestrel är i stor utsträckning bundet till proteiner (främst könshormonbindande globulin [SHBG]) och metaboliseras i hög grad till ett stort antal inaktiva metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data avslöjar inga särskilda risker för människor annat än det som redan inkluderats i informationen i andra avsnitt av produktresumén. Dessa data baseras på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade dosering, gentoxicitet, karcinogenicitetspotential och reproduktionseffekter och effekter på utveckling.

Studier för miljöriskbedömning har visat att levonorgestrel kan utgöra en risk för vattenmiljö.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polydimetylsiloxanelastomer (PDMS) behållare
Polydimetylsiloxanmembran (PDMS)
T-formad stomme i lågdensitetpolyeten med 20-24 % bariumsulfat
Polypropentråd
Ftalocyanin blå

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Förvara innerförpackningen i kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Det intrauterina inlägget Levosert med införaren är förpackat separat i en värmeformad plastbricka med ett avrivbart lock (TYVEK-polyetylen).

Förpackningsstorlekar:

Ett intrauterint inlägg med insättningsverktyg.

Multipelförpackning med fem förpackningar med ett intrauterint inlägg och ett insättningsverktyg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Eftersom insättningsförfarandet kan skilja sig åt mellan olika intrauterina produkter bör särskilt fokus läggas på utbildning i korrekt insättningsteknik. Särskilda insättningsinstruktioner finns i förpackningen. Levosert levereras i en steril förpackning som inte ska öppnas förrän inlägget ska sättas in. Varje inlägg ska hanteras med aseptiska försiktighetsåtgärder. Om den sterila förpackningens försegling är bruten ska inlägget inuti kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt riskavfall. Likaså ska avlägsnad Levosert och insättningsverktyg kasseras på detta sätt. Ytterkartongen och den inre förpackningen kan hanteras som hushållsavfall.

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50571

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-04-22/2020-01-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-08