

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levosert 20 mikrogram/24 timer intrauterint innlegg

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Virkestoffet er levonorgestrel.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Intrauterint innlegg.

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

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Prevensjonsmiddel.

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Levosert settes inn i livmorhulen og er effektiv i åtte år ved indikasjon prevensjon og har vist effekt i tre år ved indikasjon kraftig menstruasjonsblødning. Derfor bør Levosert fjernes eller byttes ut etter åtte års bruk, eller tidligere hvis kraftig eller plagsom menstruasjonsblødning kommer tilbake.

#### Innsetting

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

Før innsetting bør pasienten gjennomgå en grundig medisinsk undersøkelse for å oppdage eventuelle kontraindikasjoner for innsetting av intrauterint innlegg. Graviditet må utelukkes før innsetting. Vurder muligheten for eggløsning og graviditet før dette produktet tas i bruk. Levosert er ikke egnet som postkoital prevensjon (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4 «Medisinsk undersøkelse»).

## Prevensjon og kraftige menstruasjonsblødninger

Tabell 1. Tidspunkt for innsetting av Levosert hos fertile kvinner

|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oppstart med Levosert                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>- Levosert skal settes inn i livmorhulen innen syv dager etter påbegynt menstruasjon. I dette tilfellet gir Levosert prevensjonsbeskyttelse ved innsetting, og det er ikke behov for tilleggsprevensjon.</li><li>- Dersom innsetting ikke er mulig innen syv dager etter påbegynt menstruasjon, eller kvinnen ikke har regelmessig menstruasjon, kan Levosert settes inn når som helst i menstruasjonssyklusen forutsatt at helsepersonell har utelukket muligheten for graviditet. I dette tilfellet kan imidlertid ikke umiddelbar prevensjonsbeskyttelse garanteres. For å unngå graviditet må derfor en barrieremetode benyttes, eller pasienten må avstå fra vaginalt samleie, de neste syv dagene.</li></ul> |
| Innsetting post partum                                                                                | I tillegg til ovenstående instruksjoner (Oppstart med Levosert):<br><br>Innsetting post partum bør utsettes til fullstendig involusjon av livmoren er oppnådd, men ikke tidligere enn seks uker etter fødsel. Dersom involusjon er betydelig forsinket, bør det vurderes å vente til 12 uker etter fødsel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Innsetting etter abort i første trimester                                                             | Levosert kan settes inn umiddelbart etter abort i første trimester. I dette tilfellet er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Erstatning av Levosert                                                                                | Levosert kan erstattes av et nytt innlegg når som helst i syklusen. I dette tilfellet er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bytte fra en annen prevensjonsmetode (f.eks. kombinerte hormonelle prevensjonsmidler eller implantat) | <ul style="list-style-type: none"><li>- Levosert kan settes inn umiddelbart hvis det er relativt sikkert at kvinnen ikke er gravid.</li><li>- Behov for tilleggsprevensjon: Dersom det er mer enn syv dager siden menstruasjonsblødningen startet, bør kvinnen avstå fra vaginalt samleie eller bruke tilleggsprevensjon de neste syv dagene.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Ved vanskelig innsetting og/eller uvanlig smerte eller blødning under eller etter innsetting bør muligheten for perforasjon vurderes og hensiktsmessige tiltak iverksettes, f.eks. legeundersøkelse og ultralyd.

Etter innsetting, bør kvinnen undersøkes på nytt etter fire til seks uker for å kontrollere trådene og sikre at innlegget er plassert korrekt. Legeundersøkelse alene (inkludert kontroll av trådene) er kanskje ikke nok til å utelukke delvis perforasjon.

### Fjerning/erstatning

Levosert fjernes ved å trekke forsiktig i trådene med tang. Dersom trådene ikke er synlige og ultralydundersøkelse viser at innlegget er i livmorhulen, kan det fjernes ved å bruke en smal tang. Dette kan gjøre det nødvendig med dilatasjon av cervikalkanalen eller kirurgisk inngrep. Etter fjerning av Levosert må innlegget sjekkes for å sikre at det er intakt.

Under vanskelige fjerninger er det rapportert enkelttilfeller der innsettingsrøret har glidd over de horisontale armene og gjemt dem inne i røret. Denne situasjonen krever ingen videre oppfølging dersom det kan stadfestes at det intrauterine innlegget er intakt. Knottene på de horisontale armene forhindrer vanligvis at innsettingsrøret løsriver seg helt fra det T-formede skjelettet.

### *Fortsatt prevensjon etter fjerning*

- Dersom kvinnen ønsker å fortsette med samme metode, kan et nytt innlegg settes inn umiddelbart etter at det gamle tas ut.

- Dersom kvinnen ikke ønsker å fortsette med samme metode, men heller ikke ønsker å bli gravid, skal innlegget fjernes innen syv dager etter påbegynt menstruasjon, forutsatt at kvinnen har regelmessig menstruasjon. Dersom innlegget fjernes på et annet tidspunkt i syklusen eller kvinnen ikke har regelmessig menstruasjon og har hatt samleie den siste uken, er det fare for graviditet. For å sikre vedvarende prevensjon skal barriereprevensjon (f.eks. kondom) tas i bruk minst syv dager før fjerning. Etter fjerning skal ny prevensjonsmetode startes umiddelbart (følg instruksjonene for bruk for den nye prevensjonsmetoden).

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrisk populasjon*

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

#### *Eldre*

Det er ingen indikasjon for bruk av Levosert hos postmenopausale kvinner.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Levosert er ikke undersøkt hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon.

### Administrasjonsmåte

Skal settes inn av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Levosert leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før umiddelbart før innsetting. Må ikke steriliseres på nytt. Kun til engangsbruk. Det eksponerte produktet skal håndteres ved bruk av aseptisk teknikk. Dersom forseglingen på den sterile pakningen er brutt, må produktet kasseres (se pkt. 6.6 for instruksjoner om destruksjon). Må ikke brukes hvis den indre emballasjen er skadet eller åpnet. Må ikke settes inn etter utløpsdatoen, som er angitt på esken og brettet med avrivable lokk etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Levosert leveres med et påminnelseskort til pasienter i ytteresken. Fyll ut påminnelseskortet og gi det til pasienten etter innsetting.

#### Forberedelse før innsetting

- Pasienten bør undersøkes for å utelukke kontraindikasjoner for innsetting av Levosert (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4 «Medisinsk undersøkelse»).
- Sett inn et spekulum, visualiser cervix og rengjør deretter cervix og vagina grundig med egnet antiseptisk oppløsning.
- Bruk assistent ved behov.
- Grip livmorhalsens fremre leppe med en tenaculum-tang eller annen tang for å stabilisere livmoren. Dersom livmoren er retrovert, kan det være mer hensiktsmessig å gripe livmorhalsens bakre leppe. Trekk forsiktig med tangen for å innrette cervikalkanalen. Hold tangen i posisjon med et forsiktig drag imot gjennom hele innsettingsprosedyren.
- Før inn en uterinsonde gjennom cervikalkanalen til fundus for å måle dybden. Dersom uterindybde er < 5,5 cm, må prosedyren avbrytes. Bekreft livmorhulens innretting og sørg for å utelukke eventuelle intrauterine anomalier (f.eks. septum og submukosale myomer) eller tidligere innsatte intrauterine innlegg som ikke er fjernet. Ved problemer bør dilatasjon av kanalen vurderes. Dersom cervixdilatasjon er nødvendig, bør bruk av analgetika og/eller paracervikalblokk vurderes.

Levosert settes inn i livmorhulen med den medfølgende innføringshylsen ved å følge instruksjonene for innsetting nøye. Instruksjonene følger med i esken med Levosert intrauterint innlegg.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Medisinsk undersøkelse

En fullstendig anamnese og familieanamnese bør foretas før innsetting. Legeundersøkelsen bør ledes av dette og av kontraindikasjoner og advarsler. Puls og blodtrykk må måles og en bimanuell bekkenundersøkelse utføres for å etablere innretningen til uterus.

Før innsetting må graviditet utelukkes og infeksjon i genitalier behandles. Kvinner bør underrettes om at Levosert ikke beskytter mot hiv (aids) og andre seksuelt overførbare sykdommer (se avsnittet under om bekkeninfeksjoner).

Pasienten bør undersøkes igjen fire til seks uker etter innsetting for å kontrollere trådene og sikre at innlegget er posisjonert korrekt. Videre undersøkelser bør utføres der det er klinisk indisert og tilpasset den enkelte kvinnen, og ikke som en rutineundersøkelse.

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

Levosert er ikke egnet som postkoital prevensjon.

##### Vilkår der Levosert kan brukes med forsiktighet

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

- Migrene, fokal migrene med asymmetrisk synstap eller andre symptomer som tyder på forbigående cerebral iskemi
- Svært alvorlig hodepine eller hodepine med uvanlig hyppighet
- Gulsott
- Markert økning av blodtrykk
- Maligniteter som påvirker blodet eller leukemier i remisjon
- Bruk av kronisk kortikosteroid-terapi

- Har tidligere hatt symptomatisk fungerende cyster på eggstokkene
- Aktiv eller tidligere alvorlig arteriesykdom, slik som hjerneslag eller myokardinfarkt
- Alvorlige eller flere risikofaktorer for arteriell sykdom
- Trombotisk arteriell eller enhver aktuell embolisk sykdom
- Akutt venøs tromboembolisme

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

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

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

#### Innsetting/fjerning - advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

Studien viste at både amming ved tidspunktet for innsetting og innsetting inntil 36 uker etter fødsel var forbundet med økt risiko for perforasjon (se tabell 2). Disse risikofaktorene var uavhengige av type av intrauterint system/innlegg som ble satt inn.

Tabell 2: Insidens av perforasjon per 1000 innsetninger for hele studiekohorten, stratifisert etter amming og tid fra fødsel ved innsetting (barselkvinner)

|                                   | Ammende ved tidspunkt for innsetting          | Ikke ammende ved tidspunkt for innsetting     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Innsetting ≤ 36 uker etter fødsel | 5,6<br>(95 % KI 3,9–7,9, n=6047 innsetninger) | 1,7<br>(95 % KI 0,8–3,1, n=5927 innsetninger) |

|                                   |                                              |                                                 |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Innsetting > 36 uker etter fødsel | 1,6<br>(95 % KI 0,0–9,1, n=608 innsetninger) | 0,7<br>(95 % KI 0,5–1,1, n=41 910 innsetninger) |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|

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

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

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

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

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

Bekkeninfeksjon kan få alvorlige følger og kan påvirke fertilitet og øke risikoen for ektopisk graviditet. Som ved andre gynekologiske eller kirurgiske inngrep kan alvorlig infeksjon eller sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) oppstå etter innsetting av intrauterine innlegg, selv om dette er svært sjeldent.

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

#### Komplikasjoner som leder til uheldige utfall

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

Faren for utstøting er større hos

- kvinner med tidligere kraftige menstruasjonsblødninger (inkludert kvinner som bruker Levosert til behandling av kraftig menstruasjonsblødning)
- kvinner med en større kroppsmasseindeks enn normalt på tidspunktet for innføring; denne risikoen øker gradvis med økende kroppsmasseindeks

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

Delvis utstøting kan redusere effekten av Levosert.

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

*Tråder som forsvinner:* Eventuell graviditet må utelukkes dersom uttakstrådene ikke er synlige ved cervix under oppfølgingsundersøkelse. Trådene kan ha blitt trukket inn i uterus eller cervikalkanalen og kan bli

synlige igjen ved neste menstruasjon. Dersom de ikke kan lokaliseres, kan de ha brukket av eller innlegget kan ha blitt utstøtt. I sjeldne tilfeller kan innlegget være utenfor livmoren etter å ha perforert uterus. Det må utføres en ultralyd for å lokalisere innlegget og alternativ prevensjon må anbefales i mellomtiden. Dersom en ultralyd ikke kan lokalisere innlegget og det ikke er noe bevis på utstøting, må det utføres abdominal røntgen for å utelukke at innlegget er utenfor livmoren.

#### Uregelmessigheter ved blødning

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

#### Risiko hos premenopausale kvinner

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

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

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

#### Andre risikoer under bruk

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

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

Kvinner som tidligere har hatt ektopisk graviditet, tubal kirurgi eller bekkeninfeksjon har økt risiko for ektopisk graviditet. Risikoen for ektopisk graviditet hos kvinner som tidligere har hatt ektopisk graviditet og bruker Levosert er ukjent. Mulig ektopisk graviditet bør vurderes ved smerter i nedre abdomen, spesielt dersom menstruasjoner uteblir eller dersom kvinner med amenoré får blødninger. Ektopisk graviditet kan føre til behov for kirurgi og kan føre til tap av fertilitet.

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

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

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

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

## *Brystkreft*

### *Risiko hos premenopausale kvinner*

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

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

### Generell informasjon

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

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Metaboliseringen av progestogener kan øke ved samtidig bruk av legemidler som induserer metaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P-450 enzymer, slik som krampedempende midler (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antibiotika (f.eks. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Legemidler som hemmer metaboliserende enzymer (f.eks. itrakonazol, ketokonazol) kan øke serumkonsentrasjonen av levonorgestrel. Disse legemidlenes innvirkning på prevensjonseffekten av Levosert er ikke kjent, men den er sannsynligvis ikke av stor betydning siden innlegget hovedsakelig har en lokal effekt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

### *Lokal eksponering overfor levonorgestrel*



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

#### Amming

Omtrent 0,1 % av levonorgestreldosen blir overført under amming. Siden det ikke forventes noen risiko for barnet, kan amming fortsette ved bruk av Levosert. Uterin blødning har svært sjeldent blitt rapportert hos kvinner som bruker intrauterint innlegg med levonorgestrel når de ammer.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

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

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

Hyppigheten av godartede cyster på eggstokkene er avhengig av den diagnostiske metoden som brukes. De fleste ovariefolliklene er asymptomatiske og forsvinner innen tre måneder. I en klinisk studie som omfattet totalt 280 kvinner, ble det rapportert 52 tilfeller av cyster på eggstokkene hvorav 25 brukte intrauterint innlegg med levonorgestrel.

Tabell 3 nedenfor viser bivirkninger med MedDRAs organklassesystem (MedDRA SOCs). Hyppigheten er basert på data fra kliniske studier.

Tabell 3: Bivirkninger

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

|               |  |            |  |  |
|---------------|--|------------|--|--|
| Undersøkelser |  | Vektøkning |  |  |
|---------------|--|------------|--|--|

\*Hyppigheten er basert på en større, prospektiv, komparativ ikke-intervensjonell kohortstudie med brukere av intrauterine innlegg, som viste at amming på tidspunktet for innsetting og innsetting inntil 36 uker etter fødsel er uavhengige risikofaktorer for perforasjon (se pkt. 4.4). I kliniske studier som undersøkte intrauterint innlegg med levonorgestrel som ikke omfattet kvinner som ammet, var hyppigheten av perforasjon «sjeldne».

#### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

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

#### *Graviditet, puerperale og perinatale lidelser*

Når en kvinne blir gravid med Levosert *in situ*, øker den relative risikoen for ektopisk graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

#### *Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer*

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

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Ikke relevant.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

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

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

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

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

### Klinisk effekt

#### *Prevensjonsforsøk*

Ved innsetting i henhold til innsettingsinstruksjonene gir Levosert prevensjonsbeskyttelse.

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

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

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

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

KI = Konfidensintervall, PI = Pearl Index

\*fullført respektive år

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

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

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

#### *Kraftige menstruasjonsblødninger*

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

10,0 mikrogram/dag i løpet av det femte året, 8,7 mikrogram/dag i løpet av det sjette året, 7,5 mikrogram/dag i løpet av det sjuende året og 6,5 mikrogram/dag i løpet av det åttende året. Levonorgestrel leveres direkte inn i livmorhulen med lave plasmakonsentrasjoner ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 dager etter innsetting og  $88 \pm 37$  pg/ml etter 8 år), noe som resulterer i kun mindre systemiske effekter.

#### Distribusjon

Levonorgestrel binder seg i stor grad til proteiner (hovedsakelig kjønnshormonbindende globulin (SHBG)). Mindre enn 2 % av sirkulerende levonorgestrel er til stede som frie steroider. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av levonorgestrel er ca. 106 liter.

#### Biotransformasjon

Levonorgestrel blir i stor grad metabolisert til et stort antall inaktive metabolitter. De viktigste metabolske veiene er reduksjon av  $\Delta 4$ -3-okso-gruppen og hydroksylering ved posisjon  $2\alpha$ ,  $1\beta$  og  $16\beta$ , etterfulgt av konjugering. CYP3A4 er det viktigste enzymet som er involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel. Tilgjengelige *in vitro*-data tyder på at CYP-medierte biotransformasjonsreaksjoner kan ha liten relevans for levonorgestrel, sammenlignet med reduksjon og konjugering.

#### Eliminasjon

Farmakokinetikken til levonorgestrel har blitt grundig undersøkt og rapportert i litteraturen. En halveringstid på 20 timer er anslått som det beste estimatet, selv om noen studier har rapportert verdier så korte som 9 timer og andre så lenge som 80 timer. Et annet viktig funn, selv om det er et funn som står i samsvar med erfaring fra andre syntetiske steroider, er den tydelige forskjellen i eliminasjonshastigheten hos enkeltmennesker, selv når administreringen var intravenøs.

Total clearance av levonorgestrel fra plasma er ca. 1,0 ml/min/kg. Kun spormengder med levonorgestrel utskilles i uendret form. Metabolittene utskilles i feces og urin med et forhold på omtrent 1.

Halveringstiden, som hovedsakelig er representert ved metabolitter, er omtrent 1 dag.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Levosert intrauterint innlegg med innføringshylse er pakket enkeltvis i en peel-pose som består av to lag: pakning med termoformet pose (polyester) med avtrekkbart lokk.

Hver pakning inneholder ett eller fem Levosert-innlegg i peel-pose eller -posen, som er pakket enkeltvis i én sammenleggbare eske eller fem separate sammenleggbare esker sammen med pakningsvedlegget og påminnelseskortet for pasienter.

Pakningsstørrelser:

Ett intrauterint innlegg med innføringshylse.

Fem intrauterine innlegg med innføringshylse.

Flerpakning som inneholder fem esker med ett intrauterint innlegg med innføringshylse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

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

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

13-9909

### **9. FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dator for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2015

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

28.08.2024