

 4. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levosert One, intrauterint indlæg**

**0. D.SP.NR.**

29065

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levosert One

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Det aktive stof er levonorgestrel.

Det intrauterine indlæg indeholder 52 mg levonorgestrel.

Den initiale frigivelse af levonorgestrel er cirka 20 mikrogram pr. døgn og falder progressivt med cirka 70 % efter 8 år.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Intrauterint indlæg.

Produktet består af det intrauterine indlæg med levonorgestrel og en indføringsdel. Det intrauterine indlæg med levonorgestrel er delvis indsat i indføringsdelen. Det intrauterine indlæg består af en T-formet ramme (T-form) med et lægemiddelreservoir omkring den lodrette del. Lægemiddelreservoiret er dækket af en uigennemsigtig membran. T-formen har et øje i den ene ende af den lodrette del og to vandrette arme i den anden ende. Der er fastgjort en blå tråd til fjernelse i enden af den lodrette del på T-formen. T-formen på Levosert One indeholder bariumsulfat, som gør den synlig ved røntgenundersøgelser. T-formen måler 32 × 32 mm, og indføringsrørets diameter er 4,8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kontraception.

Behandling af kraftige menstruationsblødninger. Levosert One kan være særlig velegnet til kvinder med kraftige menstruationsblødninger, som har behov for (reversibel) kontraception.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Levosert One oplægges i livmoderkaviteten og er effektiv i 8 år for indikationen kontraception og har en påvist effektivitet i 3 år for indikationen kraftig menstruationsblødning. Levosert One bør derfor fjernes eller udskiftes efter 8 års brug eller tidligere, hvis kraftige eller generende menstruations­blødninger kommer igen.

Oplægning

Det anbefales på det kraftigste, at Levosert One kun oplægges af læger/sundhedspersonale, som har erfaring med oplægning af intrauterine indlæg med levonorgestrel og/eller har gennemgået tilstrækkelig undervisning i oplægning af indlæggene.

Før oplægning bør patienten undersøges omhyggeligt, så eventuelle kontraindikationer for en oplægning identificeres. Graviditet skal udelukkes før oplægning. Muligheden for ovulation og konception før brug bør tages i betragtning. Levosert One er ikke egnet som post-coital prævention (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4, Lægeundersøgelse).

*Kontraception og kraftig menstruationsblødning*

Tabel 1: Tidspunkt for oplægning af Levosert One hos kvinder i den fertile alder

|  |  |
| --- | --- |
| Første brug af Levosert One | * Levosert One bør oplægges i livmoderkaviteten inden for 7 dage efter begyndt menstruation. I så tilfælde yder Levosert One kontraceptiv beskyttelse fra oplægningstidspunktet og yderligere kontraception er ikke nødvendig.
* Hvis en oplægning inden for 7 dage efter begyndt menstruation ikke er muligt, eller hvis kvinden har uregelmæssige menstruationer, kan Levosert One oplægges til enhver tid i menstruationscyklussen under forudsætning af, at den sundhedsfaglige person pålideligt kan udelukke muligheden for forudgående konception. Imidlertid er omgående kontraceptiv beskyttelse i sådanne tilfælde ikke helt sikker. Derfor skal der anvendes en kontraceptiv barrieremetode, eller kvinden skal undgå vaginalt samleje i de efterfølgende 7 dage for at undgå graviditet.
 |
| Oplægning post partum | I tillæg til instruktionerne ovenfor (Første brug af Levosert One) bør oplægning efter fødsel udskydes, indtil livmoderen er helt tilbage til normal tilstand, men ikke tidligere end 6 uger efter fødslen. Hvis tilbagedannelsen af livmoderen er betydeligt forsinket bør det overvejes at vente op til 12 uger post partum. |
| Oplægning efter abort i første trimester | Levosert One kan oplægges umiddelbart efter en abort i første trimester. I sådanne tilfælde er yderligere kontraception ikke nødvendig. |
| Udskiftning af Levosert One | Levosert One kan udskiftes med et nyt indlæg til enhver tid i menstruationscyklussen. I sådanne tilfælde er yderligere kontraception ikke nødvendig. |
| Skift fra en anden præventionsmetode (f.eks. hormonel prævention af kombinationstypen, implanater) | * Levosert One kan lægges op med det samme, hvis der er rimelig sandsynlighed for, at kvinden ikke er gravid.
* Behov for yderligere kontraception: Hvis der er gået mere end 7 dage siden menstruationens start, bør kvinden afholde sig fra vaginalt samleje eller anvende yderligere kontraceptiv beskyttelse i de efterfølgende 7 dage.
 |

I tilfælde af vanskelig oplægning og/eller usædvanlig smerte eller blødning under eller efter oplægning bør muligheden for perforation overvejes, og der skal tages træffes passende foranstaltninger såsom fysisk undersøgelse og ultralyd.

Efter oplægning bør kvinden undersøges igen efter 4 til 6 uger for at kontrollere trådene og sikre, at indlægget er placeret korrekt. En fysisk undersøgelse alene (herunder kontrol af trådene) er muligvis ikke tilstrækkeligt til at udelukke perforation.

*Fjernelse/udskiftning*

Levosert One fjernes ved forsigtigt at trække i trådene med en tang. Hvis trådene ikke er synlige, og indlægget ses i livmoderkaviteten ved ultralyd, kan det fjernes ved at anvende en slank tang. Dette kan nødvendiggøre dilatation af cervikalkanalen eller kirurgisk intervention. Når Levosert One er blevet fjernet, kontrolleres det, at indlægget er intakt.

Under vanskelige fjernelser er der set enkelte tilfælde, hvor hormoncylinderen glider hen over de vandrette arme og skjuler dem inde i cylinderen. Hvis det sker, skal der ikke gøres yderligere, såfremt det er konstateret, at det intrauterine indlæg ellers er intakt. Knopperne på de vandrette arme forhindrer normalt, at cylinderen løsnes fuldstændig fra T-formen.

*Fortsat prævention efter fjernelse*

* Ønsker kvinden at fortsætte med samme metode, kan et nyt indlæg oplægges med det samme, når det andet fjernes.
* Hvis ikke kvinden ønsker at fortsætte med samme metode men heller ikke ønsker at blive gravid, skal indlægget fjernes inden for 7 dage efter menstruationsstart, forudsat at der er en regelmæssig menstruationscyklus. Hvis indlægget fjernes på et andet tidspunkt i menstruationscyklussen eller kvinden ikke har regelmæssige menstruationer, og kvinden har haft samleje inden for en uge, er der risiko for graviditet. For at sikre fortsat kontraception skal der anvendes en kontraceptiv barrieremetode (f.eks. kondom) mindst 7 dage før fjernelsen. Efter fjernelsen skal den nye kontraceptionsmetode initieres med det samme (i henhold til brugsanvisningen for den nye kontraceptionsmetode).

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Levosert One er ikke undersøgt hos patienter under 16 år. Levosert One bør ikke anvendes inden menarchen.

*Ældre patienter*

Der er ingen indikation for brug af Levosert One hos postmenopausale kvinder.

*Nedsat leverfunktion*

Levosert One er kontraindiceret hos patienter med levertumor eller anden akut eller alvorlig leversygdom (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Levosert One er ikke undersøgt hos kvinder med nedsat nyrefunktion.

**Administration**

Skal oplægges af en sundhedsfaglig person under anvendelse af aseptisk teknik.

Levosert One leveres i en steril pakning, som ikke bør åbnes før oplægning. Må ikke restereliseres. Kun til engangsbrug. Det ubeskyttede produkt skal håndteres efter aseptiske forholdsregler. Produktet skal kasseres, hvis den sterile pakning er brudt (se pkt. 6.6 vedrørende bortskaffelse). Må ikke anvendes, hvis den indre emballage er beskadiget eller har været åbnet. Må ikke lægges op efter udløbsdagen, som er angivet på æske og bakken med det aftagelige låg, efter EXP. Udløbsdagen er den sidste dag i den nævnte måned.

Levosert One leveres med et patientkort i yderkartonen. Udfyld patientkortet, og udlever det til patienten efter oplægningen.

*Forberedelse til oplægning*

* Undersøg patienten for at udelukke, at der er kontraindikationer for oplægning af Levosert One (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4, Lægeundersøgelse).
* Placér speculum, visualisér cervix og vask vagina og cervix med en egnet antiseptisk opløsning.
* Hav assistance til stede efter behov
* Grib fat i den forreste læbe af cervix med en tenaculum eller en anden tang til at stabilisere livmoderen. Hvis livmoderen er bagoverbøjet, kan det være bedre at gribe i den bagerste læbe af cervix. Skånsomt stræk med tangen kan anvendes til at rette cervikalkanalen. Tangen skal holdes i positionen under hele proceduren samtidig med skånsomt stræk af cervix.
* Fremfør en ultralydssonde gennem cervixkanalen til fundus til fastlæggelse af livmoderdybden. Hvis livmoderdybden er < 5,5 cm, skal proceduren afsluttes. Bekræft retningen af livmoderkaviteten og udeluk tegn på anomalier i livmoderen (f.eks. septum, submukøse fibromer) eller et indlæg, der tidligere er blevet lagt op og ikke er blevet fjernet.
* I tilfælde af vanskelig oplægning bør dilatation af cervixkanalen overvejes. Ved behov for cervikal dilatation kan det overvejes at benytte analgetika og/eller paracervikal blokade

Levosert One oplægges med den medfølgende indføringsdel i livmoderkaviteten ved nøje at følge oplægningsvejledningen, der medfølger i æsken med indlægget Levosert One.

**4.3 Kontraindikationer**

* Påvist eller formodet graviditet
* Aktuel eller recidiverende underlivsinfektion
* Nedre genitale infektioner
* Post partum endometritis
* Infektion efter abort inden for de forudgående tre måneder
* Cervicitis, cervikal dysplasi
* Formodet eller bekræftet uterin eller cervikal malignitet
* Levertumor eller anden akut eller alvorlig leversygdom
* Medfødt eller erhvervet livmodermisdannelse, herunder fibroider, hvis de påvirker livmoderkaviteten
* Udiagnosticeret unormal blødning fra livmoderen
* Tilstande, som er forbundet med øget modtagelighed over for infektioner
* Aktuelle eller formodede hormonafhængige tumorer, f.eks. brystkræft (se pkt. 4.4)
* Akutte maligniteter, der påvirker blodet, eller leukæmier undtagen ved remission
* Nylig trofoblast sygdom med samtidig forhøjede hCG-niveauer
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Lægeundersøgelse*

Før oplægning bør der foretages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. Fysisk undersøgelse bør tage udgangspunkt i dette samt i kontraindikationer og advarsler vedrørende anvendelsen. Der skal måles puls og blodtryk, og der skal foretages en manuel undersøgelse af bækkenet for at fastslå livmoderens placering. Før oplægning skal graviditet udelukkes, og genital infektion skal være behandlet med tilfredsstillende resultat. Kvinder skal informeres om, at Levosert One ikke beskytter mod HIV (AIDS) og andre seksuelt overførte sygdomme (se afsnittet nedenfor om underlivsinfektioner).

Patienten skal undersøges igen 4 til 6 uger efter oplægningen, for at kontrollere trådene og sikre, at indlægget er placeret korrekt. Yderligere undersøgelser bør foretages, når der er klinisk indikation herfor, og bør tilpasses den enkelte kvinde frem for rutineundersøgelser.

Hvor det er passende for deres alder, bør kvinder rådes til at deltage i livmoderhals- og brystscreeninger.

Levosert One må ikke anvendes som postcoital kontraception.

*Tilfælde, hvor Levosert One kan anvendes med forsigtighed*

Hvis en eller flere af nedenstående tilstande er til stede eller opstår for første gang under behandlingen, kan Levosert One anvendes med forsigtighed efter konsultation hos specialist. Ellers bør det overvejes at fjerne indlægget:

- Migræne, fokal migræne med asymmetrisk synstab eller andre symptomer der indikerer transitorisk cerebral iskæmi

- Usædvanlig kraftig eller unormal hyppig hovedpine

- Icterus

- Væsentlig blodtryksstigning

- Maligniteter der påvirker blodet, eller leukæmier i remission

- Anvendelse af kronisk kortikosteroid-behandling

- Tidligere symptomatiske funktionelle ovariecyster

- Aktiv eller tidligere svær arteriel sygdom, såsom stroke eller myokardieinfarkt

- Svære eller multiple risikofaktorer for arteriesygdom

- Trombotisk arteriel sygdom eller enhver aktuel embolisk sygdom

- Akut venøs tromboemboli

Levosert One kan anvendes med forsigtighed hos kvinder med medfødt hjertesygdom eller hjerteklapfejl, hvor der er risiko for endocarditis.

Uregelmæssige blødninger kan skjule visse symptomer og tegn på polypper i endometriet eller kræft, og i disse tilfælde bør diagnostisk udredning overvejes.

Generelt bør kvinder, der bruger Levosert One, opfordres til at holde op med at ryge.

*Oplægning/fjernelse – advarsler og forsigtighedsregler*

*Generel information*

Oplægning og fjernelse kan være ledsaget af nogen smerte og blødning. I tilfælde af vanskelig oplægning og/eller usædvanlig smerte eller blødning under eller efter oplægning bør der straks foretages en fysisk undersøgelse og ultralyd for at udelukke perforation af livmoderkorpus eller cervix (se også afsnittet ‘Perforation’).

Proceduren kan fremkalde besvimelse som en vasovagal reaktion eller et krampeanfald hos en epileptisk patient. I tilfælde af tidlige tegn på et vasovagalt anfald kan det være nødvendigt at afbryde oplægningen eller fjerne indlægget. Om nødvendigt bør kvinden fortsat ligge på ryggen med hovedet i lav position og benene løftet i en lodret position for at genoprette cerebral blodgennemstrømning. Der skal opretholdes frie luftveje. Vedvarende bradykardi kan holdes under kontrol med intravenøs atropin. Der kan gives ilt, hvis det er tilgængeligt.

*Perforation*

Der kan forekomme perforation af livmodervæggen eller cervix. Dette sker oftest under oplægningen, selvom perforationen muligvis ikke opdages, før der er gået noget tid. Dette kan være ledsaget af svær smerte og vedvarende blødning. Hvis der er mistanke om perforation, skal det intrauterine indlæg fjernes så hurtigt som muligt, eventuelt kirurgisk.

Forekomsten af perforation under eller efter oplægning af Levosert One i det kliniske studie, som ikke omfattede ammende kvinder, var 0,1 %.

I et stort prospektivt, komparativt, non-interventionelt kohortestudie af personer med andre intrauterine anordninger og intrauterine indlæg (n = 61.448 kvinder) var forekomsten af perforation 1,3 (95 % CI: 1,1-1,6) pr. 1.000 oplægninger i hele studiekohorten; 1,4 (95 % CI: 1,1-1,8) pr. 1.000 oplægninger i kohorten for et andet LNG-IUS og 1,1 (95 % CI: 0,7-1,6) pr. 1.000 oplægninger i kohorten for intrauterine kobberindlæg.

Studiet viste, at både amning på tidspunktet for oplægning og oplægning op til 36 uger post partum var forbundet med øget risiko for perforation (se tabel 2). Disse risikofaktorer var uafhængige af den type indføringsanordning/intrauterint indlæg, der blev anvendt.

Tabel 2: Forekomsten af perforation pr. 1.000 oplægninger i hele studiekohorten, inddelt efter amning og tid fra fødsel til oplægning (kvinder, der har født)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Amning på oplægningstidspunktet | Ingen amning på oplægningstidspunktet |
| Oplægning ≤ 36 uger post partum | 5,6(95 % CI 3,9-‑7,9; n=6.047 oplægninger) | 1,7(95 % CI 0,8-3,1; n=5.927 oplægninger) |
| Oplægning > 36 uger post partum | 1,6(95 % CI 0,0-‑9,1; n=608 oplægninger) | 0,7(95 % CI 0,5-1,1; n=41.910 oplægninger) |

Det blev bekræftet, at amning på tidspunktet for oplægning og oplægning inden for 36 uger post partum udgør risikofaktorer, også i den undergruppe, der blev fulgt i 5 år.

Risikoen for perforation kan være forøget ved oplægning post partum (se pkt. 4.2) hos ammende kvinder og kvinder med permanent retroflekteret uterus.

Opfølgende undersøgelse efter oplægning bør følge retningslinjerne ovenfor under "Lægeundersøgelse" og tilpasses som klinisk indiceret hos kvinder med risikofaktorer for perforation.

*Underlivsinfektion*

Hos brugere af intrauterine kobberindlæg opstår de fleste tilfælde af underlivsinfektioner i løbet af den første måned efter oplægningen, hvorefter hyppigheden aftager.

Kendte risikofaktorer for underlivsinfektion er flere seksualpartnere, hyppigt samleje og ung alder. Underlivsinfektion kan have alvorlige konsekvenser, da det kan nedsætte fertiliteten og øge risikoen for ektopisk graviditet. Som med andre gynækologiske eller operative procedurer kan der forekomme alvorlig infektion eller sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægning af et intrauterint indlæg, selvom det er meget sjældent.

Hos kvinder, der bruger Levosert One, og som har symptomer og tegn, der tyder på underlivsinfektion, er bakteriologiske undersøgelser indiceret, og overvågning anbefales selv med svage symptomer. Desuden bør egnede antibiotika initieres. Der er ingen grund til at fjerne Levosert One, medmindre symptomerne ikke forsvinder inden for de efterfølgende 72 timer, eller kvinden ønsker at få Levosert One fjernet. Levosert One skal fjernes, hvis kvinden oplever gentagen endometritis eller underlivsinfektion, eller hvis en akut infektion er alvorlig.

*Komplikationer, der fører til svigt*

*Udstødning*

I kliniske studier med Levosert One for indikationen svangerskabsforebyggelse, var forekomsten af udstødelse lav (< 4 % af indsættelserne) og inden for samme interval som for andre intrauterine indlæg. Symptomerne på delvis eller fuldstændig udstødning af Levosert One kan omfatte blødning eller smerte. Indlægget kan dog udstødes af livmoderkaviteten, uden at kvinden opdager det, hvilket medfører tab af kontraceptiv beskyttelse. Eftersom Levosert One reducerer blødningsmængden, kan en øgning af menstruationsblødningen være tegn på udstødning.

Risikoen for udstødelse er forhøjet hos:

* Kvinder med tidligere kraftig menstruationsblødning (inklusive kvinder, som anvender Levosert One til behandling af kraftig menstruationsblødning)
* Kvinder med BMI over normalen på tidspunktet for oplægningen; denne risiko stiger i takt med stigende BMI

Kvinden skal informeres om mulige tegn på udstødelse, og hvordan hun skal kontrollere trådene på Levosert One, og hun skal rådes til at kontakte en læge, hvis hun ikke kan mærke trådene. Der skal anvendes kontraception i form af barrieremetode (f.eks. kondom), indtil Levosert Ones placering er blevet bekræftet.

En delvis udstødelse kan reducere virkningen af Levosert One.

Et delvist udstødt Levosert One skal fjernes, og et nyt indlæg kan oplægges umiddelbart efter fjernelsen, forudsat at graviditet er blevet udelukket.

*Tabte tråde*

Hvis trådene ved kontrolundersøgelser ikke er synlige i cervix, skal graviditet udelukkes som det første. Trådene kan være blevet trukket op i livmoderen eller cervikalkanalen og vil eventuelt komme til syne igen i løbet af den næste menstruation. Hvis de ikke kan findes, kan de være faldet af, eller indlægget kan være blevet udstødt eller indlægget kan i sjældne tilfælde være uden for livmoderen efter at have perforeret livmoderen. Ultralydsdiagnose bør foretages for at lokalisere indlægget, og alternativ kontraception bør anbefales i mellemtiden. Hvis en ultralydsundersøgelse ikke kan lokalisere indlægget, og der ikke er tegn på udstødning, bør der tages almindelig abdominal røntgen for at udelukke, at indlægget er uden for livmoderen.

*Blødningsforstyrrelser*

*Uregelmæssig blødning*

Der opnås normalt en signifikant reduktion i blodtab under menstruation inden for 3-6 måneders behandling med Levosert One. Øget menstruationsflow eller uventet blødning kan være tegn på udstødning af Levosert One. Hvis menoragi varer ved, bør kvinden undersøges igen. Der bør foretages en undersøgelse af livmoderkaviteten ved hjælp af ultralydsscanning. En biopsi af endometriet bør også overvejes.

*Risiko hos præmenopausale kvinder*

Da uregelmæssig blødning/pletblødning kan forekomme i løbet af de første måneders behandling hos præmenopausale kvinder, anbefales det at udelukke endometriel patologi før oplægning af Levosert One.

*Hvornår der skal tjekkes for graviditet hos kvinder i den fertile alder*

Muligheden for graviditet bør overvejes, og udstødning skal udelukkes, hvis der ikke forekommer menstruation inden for 6 uger fra starten af sidste menstruation. En gentagen graviditetstest er ikke nødvendig hos personer med amenorré, medmindre andre symptomer nødvendiggør det. For kvinder i den fertile alder udvikler oligoamenorré og/eller amenorré sig gradvis hos cirka 20 % af brugerne. Oplysninger om hyppigheden af amenorré findes i pkt. 5.1.

*Behandlingsanbefalinger ved menoragi*

Der opnås normalt en signifikant reduktion i blodtab under menstruation inden for 3-6 måneders behandling med Levosert One. Hvis der ikke er opnået en betydelig reduktion i blodtab inden for dette tidsrum, bør andre behandlinger overvejes.

*Andre risici ved anvendelse*

*Ektopisk graviditet*

Den absolutte risiko for ektopisk graviditet hos brugere af intrauterine indlæg med levonorgestrel er lav. Når en kvinde bliver gravid med Levosert One *in situ*, er den relative sandsynlighed for ektopisk graviditet dog forøget. Muligheden for ektopisk graviditet bør overvejes i tilfælde af underlivssmerter, særligt hvis de er ledsaget af udebleven menstruation, eller hvis blødning starter hos en kvinde med amenorré.

I det gennemførte kliniske studie var den samlede forekomst af ektopisk graviditet med Levosert One cirka 0,12 pr. 100 kvindeår. Kvinder, der overvejer Levosert One, bør rådgives om tegn, symptomer og risici ved ektopisk graviditet. Hos kvinder, der bliver gravide, mens de bruger Levosert One, skal muligheden for ektopisk graviditet overvejes og vurderes.

Kvinder med ektopisk graviditet, tuba-operationer eller underlivsinfektioner i anamnesen har større risiko for ektopisk graviditet. Risikoen for ektopisk graviditet hos kvinder, der har ektopisk graviditet i anamnesen og anvender Levosert One, er ikke kendt. Muligheden for ektopisk graviditet bør overvejes i tilfælde af underlivssmerter, særligt hvis de er ledsaget af udebleven menstruation, eller hvis blødning starter hos en kvinde med amenorré. Ektopisk graviditet kan nødvendiggøre operation og medføre tab af fertilitet.

*Ovariecyster*

Ovulatoriske cykli med follikelbristning forekommer normalt hos fertile kvinder. Nogle gange er follikelatresi forsinket, og follikeludviklingen kan fortsætte. Disse forstørrede follikler kan ikke skelnes klinisk fra ovariecyster. De fleste af disse follikler er asymptomatiske. Dog kan nogle være forbundet med underlivssmerter eller smerter ved samleje.

I et klinisk studie med Levosert One, som omfattede 280 kvinder med kraftig menstruationsblødning, hvoraf 141 fik Levosert One, blev ovariecyster (symptomatiske og asymptomatiske) indberettet for 9,9 % af patienterne inden for 12 måneder efter oplægningen. I et klinisk studie med Levosert One, som omfattede 1.751 deltagere, forekom symptomatiske ovariecyster hos cirka 4,5 % af de deltagere, der brugte Levosert One i 6 år, og 0,3 % af deltagerne fik seponeret Levosert One på grund af en ovariecyste.

I de fleste tilfælde forsvinder ovariecysterne spontant i løbet af 2-3 måneder. Hvis det ikke sker, anbefales fortsatte ultralydsundersøgelser og andre diagnostiske/terapeutiske foranstaltninger. Tilstanden kan i sjældne tilfælde nødvendiggøre kirurgisk indgreb.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle kontraceptionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, også kort tid efter behandlingsstart.

*Brystkræft*

*Risiko hos præmenopausale kvinder*

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier viste, at der er en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosen brystkræft hos kvinder, der aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, hovedsageligt østrogen-gestagen-præparater. Den øgede risiko forsvinder gradvis i løbet af 10 år efter ophør med p-piller af kombinationstypen. Da brystkræft er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystkræfttilfælde hos nuværende og nylige brugere af p-piller af kombinationstypen lille i forhold til den samlede risiko for brystkræft.

Risikoen for at få diagnosticeret brystkræft hos kvinder, der anvender metoder udelukkende med gestagen (minipiller, implantater og injektioner), herunder Levosert One, er sandsynligvis af samme størrelsesorden som risikoen ved p-piller af kombinationstypen. Ved rene gestagen-præparater er evidensen dog baseret på meget mindre brugergrupper og er derfor mindre entydige end evidensen for p-piller af kombinationstypen.

*Generel information*

*Glucosetolerance*

Levonorgestrel i lav dosis kan påvirke glucosetolerancen, og glucosekoncentrationer i blodet bør monitoreres hos diabetikere, der bruger Levosert One.

Levosert Ones T-form indeholder bariumsulfat, så det kan ses på røntgenbilleder.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Gestageners metabolisme kan øges ved samtidig anvendelse af stoffer, der vides at inducere lægemiddel-metaboliserende enzymer, især cytochrom P450-enzymer såsom antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Omvendt kan stoffer, der vides at hæmme lægemiddel-metaboliserende enzymer (f.eks. itraconazol, ketoconazol), øge serumkoncentrationer af levonorgestrel. Disse stoffers indflydelse på den kontraceptive effekt af Levosert One kendes ikke, men det tillægges ikke stor betydning på grund af den lokale virkningsmekanisme.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Levosert One må ikke anvendes under en eksisterende eller formodet graviditet. I tilfælde af utilsigtet graviditet med Levosert One *in situ* (se pkt. 5) skal ektopisk graviditet udelukkes (se pkt. 4.4), og indlægget bør fjernes snarest muligt, da der er en høj risiko for graviditetskomplikationer (abort, for tidlig fødsel, infektion og sepsis). Fjernelse af Levosert One eller sondering af livmoderen kan også resultere i spontan abort. Hvis disse indgreb ikke er mulige, eller hvis kvinden ønsker at fortsætte graviditeten, skal kvinden informeres om disse risici. Sådanne graviditeter skal derfor overvåges nøje. Kvinden skal informeres om, at hun skal indberette alle symptomer, der tyder på komplikationer af graviditeten, såsom underlivssmerter med kramper og feber.

*Lokal eksponering for levonorgestrel*

Desuden er der en øget risiko for virilisation af pigefostre, da en intrauterin eksponering for levonorgestrel ikke kan udelukkes. Der har været isolerede tilfælde af maskulinisering af de eksterne genitalier på pigefostre efter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditeter med indlægget på plads.

Amning

Levonorgestrel udskilles i meget små mængder i brystmælk efter brug af intrauterint indlæg med levonorgestrel. Da det ikke forventes, at der er nogen risiko for barnet, kan amning fortsætte ved brug af Levosert One. Blødning fra livmoderen under amning er rapporteret i sjældne tilfælde hos kvinder, der bruger intrauterine indlæg med levonorgestrel.

Fertilitet

Brugen af et intrauterint indlæg med levonorgestrel ændrer ikke fremtidig fertilitet efter fjernelse af indlægget.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Levosert One har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er mest almindelige de første måneder efter oplægningen og aftager ved længerevarende anvendelse.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 10 % af brugerne) omfatter uterin/vaginal blødning inklusive pletblødning, oligomenorré, amenorré (se pkt. 5.1) og benigne ovariecyster.

Hyppigheden af benigne ovariecyster afhænger af den anvendte diagnostiske metode, og i kliniske studier er der diagnosticeret forstørrede follikler hos 12 % af de personer, der brugte et intrauterint indlæg med levonorgestrel. De fleste follikler er asymptomatiske og forsvinder inden for 3 måneder.

Tabel 3 nedenfor viser bivirkninger inddelt efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Hyppighederne er baseret på kliniske forsøgsdata.

Tabel 3: Bivirkninger

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Meget almindelig:****1/10** | **Almindelig:****≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig:****≥ 1/1.000 til < 1/100** | **Sjælden:****≥ 1/10.000 til < 1/1.000** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Vaginale bakterieinfektioner Vulvovaginale svampeinfektioner |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed med udslæt, urticaria og angioødem |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depressivt humørNervøsitetNedsat libido |  |  |
| Nervesystemet |  | HovedpineMigrænePræsynkope | Synkope |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Svimmelhed |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Mavesmerter/-generkvalmeAbdominal distensionOpkastning |  |  |
| Hud og subkutane væv | Akne |  | AlopeciHirsutismePruritusEksemChloasma/hyperpigmentering af huden | UdslætUrticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Rygsmerter |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Uterin/vaginal blødning inklusive pletblødning, oligomenorré, amenorréBenigne ovariecyster | UnderlivssmerterDysmenorréVaginalt udflådVulvovaginitisBrystømhedBrystsmerterDyspareuniLivmoderkrampe | Uterin perforation\*UnderlivsinfektionerEndometritisCervicitisNormal papanicolaou-prøve, klasse II |  |
| Graviditet, puerperium og den perinatale periode |  |  | Ektopisk graviditet |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Smerter ved oplægningBlødning ved oplægning | Udstødning af det intrauterine indlæg | Ødem |  |
| Undersøgelser |  | Vægtstigning |  |  |

\*Denne hyppighed er baseret på et stort, prospektivt, komparativt, ikke-interventionelt kohortestudie med brugere af intrauterine indlæg, som viste, at amning på tidspunktet for oplægning og oplægning op til 36 uger efter fødslen udgør uafhængige risikofaktorer for perforation (se pkt. 4.4). I kliniske studier med intrauterine indlæg med levonorgestrel, som ammende kvinder var udelukket fra, var hyppigheden af perforation "sjælden".

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Der er indberettet tilfælde af sepsis (inklusive gruppe A-streptokokker) efter oplægning af intrauterine indlæg (se pkt. 4.4).

*Graviditet, puerperium og den perinatale periode*

Når kvinder bliver gravide med Levosert One *in situ*, er den relative risiko for ektopisk graviditet forøget (se pkt. 4.4 og 4.6).

*Det reproduktive system og mammae*

Der er indberettet tilfælde af brystkræft hos brugere af intrauterine indlæg med levonorgestrel (ikke kendt hyppighed, se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er indberettet i forbindelse med oplægning eller fjernelse af Levosert One: Smerte, blødning og vasovagale reaktioner, der var relateret til oplægning, med svimmelhed eller synkope (se pkt. 4.4). Indgrebet kan også fremme et krampeanfald hos patienter med epilepsi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ikke relevant.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Intrauterine kontraceptiva, plast-IUD med gestagen, ATC-kode: G02BA03.

Levonorgestrel er et gestagen, der anvendes inden for gynækologien på flere forskellige måder: Som gestagenindholdet i p-piller og i hormonel substitutionsbehandling eller alene som kontraception i minipiller og subdermale implantater. Levonorgestrel kan også tilføres livmoderkaviteten direkte i form af et intrauterint indlæg. Dette giver en meget lav daglig dosering, da hormonet frigives direkte ind i målorganet.

Den kontraceptive virkningsmekanisme af intrauterine indlæg med levonorgestrel er hovedsagelig baseret på hormonelle virkninger, der forårsager følgende forandringer:

* Forebyggelse af proliferation af endometriet
* Fortykkelse af cervixslimhinden og således hæmning af spermens passage
* Suppression af ægløsningen hos nogle kvinder.

Det forventes også, at den fysiske tilstedeværelse af indlægget i livmoderen udgør en mindre andel af den kontraceptive virkning.

For kvinder med idiopatisk menoragi, som får oplagt et intrauterint indlæg med levonorgestrel, er virkningsmekanismen sandsynligvis den, at endometriets proliferation forebygges, hvorved blodtabet reduceres.

Klinisk virkning

*Kontraceptionsstudie*

Levosert One giver kontraceptiv beskyttelse, der ikke synes at variere efter paritet, race eller body mass index, når indlægget oplægges i henhold til oplægningsvejledningen. Den kontraceptive virkning af Levosert One blev undersøgt i et stort klinisk studie. Den kumulative graviditetsrate, beregnet som Pearl Index (PI), hos kvinder i alderen 16 år til 35 år ved indtræden i studiet, var 0,15 (95 % CI: 0,02; 0,55) ved slutningen af år 1 og 0,18 (95 % CI: 0,09; 0,33) ved slutningen af år 8. Kumulative PI’er og år-for-år-PI’er er angivet i nedenstående tabel:

Tabel 4. Kumulative PI’er og år-for-år-PI’er i den primære effektpopulation (16-35 år ved indtræden i studiet)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **År** | **Graviditeter** | **Antal forsøgsdeltagere\*** | **Kumulative** | **År-for-år** |
| **Cyklusser** | **PI** | **(95 % CI)** | **Cyklusser** | **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 = konfidensinterval. PI = Pearl Index**\*fuldførte det pågældende år**\*\* 406 og 302 forsøgsdeltagere fuldførte henholdsvis år 7 og år 8; 380 og 257 forsøgsdeltagere var ≤ 39 år i starten af det pågældende år med brug.* |

Understøttende analyser for år 7 og år 8 af det non-kumulative år-for-år-PI eksklusive 28-dages cyklusser, i løbet af hvilke en forsøgsdeltager rapporterede om én eller flere dage med brug af en anden præventionsmetode, fra nævneren, og ved brug af en undergruppe af effektpopulationen, der var begrænset til forsøgsdeltagere i alderen 35 år eller derunder i starten af året, havde henholdsvis i alt 3.873 × 28-dages cyklusser med et PI på 0,67 (0,08; 2,42) og i alt 2.677 × 28-dages cyklusser med et PI på 0,00 (0,00; 1,79).

19 % af Levosert One-brugerne var amenorreiske ved slutningen af det første år, 27 % ved slutningen af andet år, 36 % ved slutningen af det tredje år, 37 % ved slutningen af det fjerde år, 40 % ved slutningen af det femte år, 40 % ved slutningen af det sjette år, 39 % ved slutningen af det syvende år og 39 % ved slutningen af det ottende år.

*Kraftige menstruationsblødninger*

I det kliniske studie med kvinder med kraftige menstruationsblødninger (≥ 80 ml pr. menstruationscyklus) medførte Levosert One en betydelig reduktion i menstruations­blodtabet i løbet af 3 til 6 måneders behandling. Mængden af menstruationsblod var reduceret med 88 % hos kvinder med kraftige menstruationsblødninger efter tre måneders brug, og der blev opretholdt en reduktion på 82 % over studiets varighed (12 måneder). Kraftige menstruationsblødninger, der skyldes submukøse fibroider, kan respondere mindre gunstigt. Virkningen blev opretholdt i studiets forlængelsesfase (op til 36 måneder). Reduceret blødning fremmer en stigning i blodhæmoglobin hos patienter med kraftige menstruationsblødninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den initiale frigivelse *in vivo* af 20,4 mikrogram levonorgestrel/dag fra Levosert One falder til 17,7 mikrogram/dag i løbet af det første år, 15,3 mikrogram/dag i løbet af det andet år, 13,3 mikrogram/dag i løbet af det tredje år, 11,5 mikrogram/dag i løbet af det fjerde år, 10,0 mikrogram/dag i løbet af det femte år, 8,7 mikrogram/dag i løbet af det sjette år, 7,5 mikrogram/dag i løbet af det syvende år og 6,5 mikrogram/dag i løbet af det ottende år. Levonorgestrel frigives direkte i livmoderkaviteten med lave plasmakoncentrationer (252 ± 123 pg/ml 7 dage efter oplægning og 88 ± 37 pg/ml efter 8 år), hvilket resulterer i ubetydelige systemiske virkninger.

Levonorgestrels egen farmakokinetik er omfattende undersøgt og beskrevet i litteraturen. Det bedste estimat af halveringstiden er 20 timer, selvom der fra nogle studier er rapporteret om værdier helt ned til 9 timer og andre helt op til 80 timer. Et andet vigtigt fund, der dog stemmer overens erfaringen fra andre syntetiske steroider, er de betydelige forskelle i metaboliske clearancerater blandt individer, selv ved intravenøs administration. Levonorgestrel er i omfattende grad bundet til proteiner (især kønshormonbindende globulin [SHBG]) og metaboliseres i omfattende grad til et stort antal inaktive metabolitter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker udover de informationer, der allerede er inkluderet i andre afsnit af produktresuméet. Disse data er baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Studier med miljørisikovurdering har vist, at levonorgestrel kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Reservoir af polydimethylsiloxan (PDMS)

Membran af polydimethylsiloxan (PDMS)

T-form af lavdensitetspolyethylen med 20-24 % bariumsulfat

Tråd af polypropylen

Kobber af phthalocyaninblå

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevar den forseglede bakke i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Levosert One intrauterint indlæg med indføringsdel er individuelt pakket i en termoformet plastbakke med aftageligt låg. De sterile bakker er pakket i en foldekarton sammen med indlægssedlen og patientkortet.

Pakningsstørrelser:

Et intrauterint indlæg med indføringsdelen.

Multipakning med fem pakninger hver med et intrauterint indlæg med en indføringsdel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Da oplægningsteknikken varierer for intrauterine indlæg, bør der lægges særlig vægt på oplæring i den korrekte oplægningsteknik. I pakningen er der en særlig oplægnings­vejledning.

Levosert One leveres i en steril pakning, som ikke bør åbnes før oplægning. Der skal tages aseptiske forholdsregler ved håndteringen af det enkelte indlæg. Indføringsdelen skal kasseres, når Levosert One er lagt op.

Det aktive stof levonorgestrel nedbrydes ikke i miljøet.

Hvis forseglingen på den sterile kuvert er brudt, skal indlægget indeni kasseres i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk risikomateriale. Et fjernet Levosert One og/eller indføringsdelen skal bortskaffes på samme måde. Den ydre kartonpakning og den indre plastbakke med låg kan håndteres som almindeligt husholdningsaffald.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63243

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. marts 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. marts 2025