

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levonortis 20 microgram/24 uur, afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

De werkzame stof is levonorgestrel.

Het afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik bevat 52 mg levonorgestrel. De initiële afgifte van levonorgestrel bedraagt ongeveer 20 microgram per dag en daalt geleidelijk met ongeveer 50 % na 5 jaar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Levonorgestrel afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik (IUS).

Het product bestaat uit een applicator en een levonorgestrel IUS dat op de tip van de applicator wordt gemonteerd. De applicator bestaat uit een insertiebuisje, een plunjer, een flens, een lichaam en een glijder. Het hulpmiddel bestaat uit een witte of bijna witte hormoon-elastomeerkern verwerkt in een T-vormig lichaam en is bedekt met een opaak buisje, dat de afgifte van levonorgestrel regelt. Het T-lichaam heeft een lusje aan één kant en twee armen aan het andere uiteinde. Op het lusje zitten draden om het hulpmiddel te verwijderen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Anticonceptie.

Zwaar menstrueel bloedverlies. Levonortis kan bijzonder nuttig zijn bij vrouwen die veel bloed verliezen tijdens de menstruatie en die een (reversibele) contraceptie wensen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### ***Dosering***

Levonortis is werkzaam gedurende vijf jaar in de indicaties anticonceptie en zwaar menstrueel bloedverlies. Daarom moet het na 5 jaar gebruik worden verwijderd.

## **Insertie**

Het verdient aanbeveling Levonortis alleen te laten plaatsen door zorgverleners die ervaring hebben met de insertie van een levonorgestrel IUS en/of een training hebben gevolgd voor de procedure van het inbrengen van Levonortis.

Voor insertie moet de patiënte worden ingelicht over de werkzaamheid, de risico's en de bijwerkingen

van Levonortis. Vóór het inbrengen moet de patiënt zorgvuldig zijn onderzocht om eventuele contra-indicaties voor het inbrengen van een IUS te detecteren. Er moet een gynaecologisch onderzoek met

inbegrip van een onderzoek van de borsten en uitsluiting van een zwangerschap worden uitgevoerd.

Een infectie van de baarmoederhals en seksueel overdraagbare aandoeningen moeten worden

uitgesloten. De ligging van de baarmoeder en de grootte van de baarmoederholte moeten worden

bepaald. De instructies voor insertie moeten zorgvuldig worden nageleefd. Overweeg de mogelijkheid

van ovulatie en bevruchting voordat dit product wordt gebruikt. Levonortis is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptiemiddel (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie'). De patiënte moet zes weken na de insertie opnieuw worden onderzocht en

daarna eenmaal per jaar of vaker indien klinisch geïndiceerd.

Tabel 1: Wanneer Levonortis inbrengen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

|                        |  |
|------------------------|--|
| Starten met Levonortis | Levonortis moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Levonortis vanaf het inbrengen bescherming tegen zwangerschap en is er geen aanvullende anticonceptie nodig.<br>Als inbrenging binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Levonortis worden ingebracht op elk moment tijdens de menstruatiecyclus, op voorwaarde dat de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande conceptie kan uitsluiten. In dit geval is de onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet betrouwbaar gegarandeerd. Daarom moet een barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt of moet de patiënte zich de volgende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap om zwangerschap te voorkomen. |
| Postpartum insertie    | In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Levonortis): Postpartum-inserties moeten worden uitgesteld tot de baarmoeder volledig is geïnvolueerd, maar mogen niet eerder dan 6 weken na de bevalling of een abortus/miskraam in het tweede semester worden uitgevoerd. Dit om het risico op perforatie te verkleinen. Als de involutie  |

|  |   |
|--|---|
|  | aanzienlijk is vertraagd, overweeg dan om te wachten tot 12 weken na de bevalling. Als de patiënte een significante postpartale bloeding en/of pijn vertoont, moeten een infectie of andere oorzaak worden uitgesloten voor insertie.   |
| Insertie na abortus in het eerste trimester  | Levonortis kan direct na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.  |
| Levonortis vervangen   | Levonortis kan op elk moment in de menstruatiecyclus worden vervangen door een nieuw systeem. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.  |
| Overstappen van een andere anticonceptiemethode (bijv. gecombineerde hormonale anticonceptiva, implantaat) | Levonortis kan direct worden ingebracht als redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is.<br><br>Noodzaak van aanvullende anticonceptie: als het meer dan 7 dagen geleden is dat de menstruatie begon, moet de vrouw gedurende de 7 dagen volgend op de insertie afzien van vaginale geslachtsgemeenschap of aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken. |

### *Pediatrische patiënten*

Levonortis is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 16 jaar. Levonortis is niet geïndiceerd vóór de menarche.

### *Geriatrische patiënten*

Levonortis is niet onderzocht bij vrouwen ouder dan 65 jaar en is niet geïndiceerd voor postmenopauzale vrouwen.

### ***Instructies voor gebruik en manipulatie***

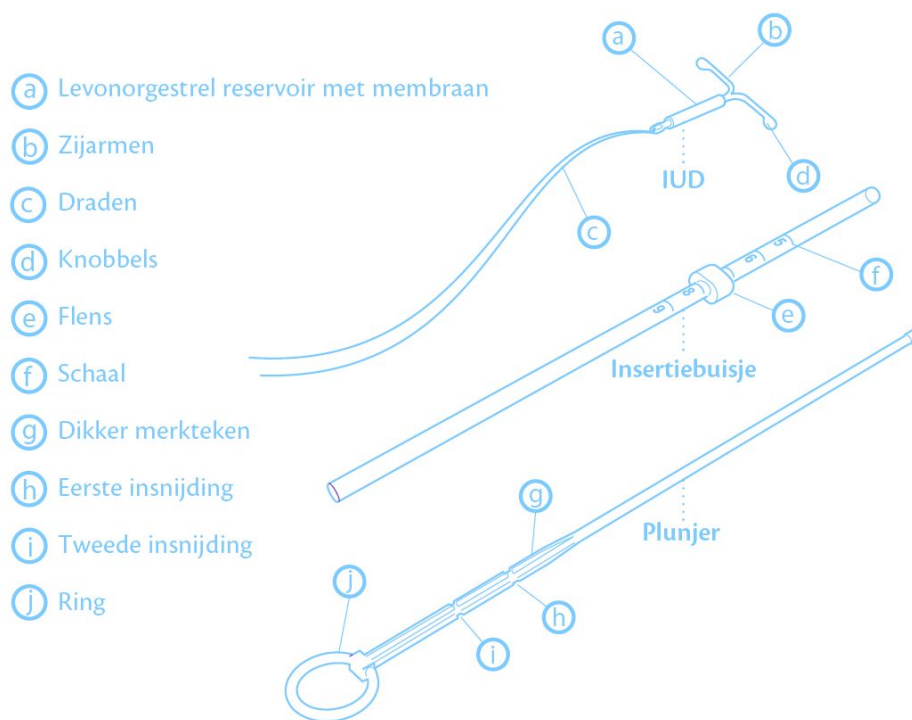
Levonortis wordt geleverd in een steriele verpakking, die pas mag worden geopend op het ogenblik van de insertie. Het blootgelegde product moet in aseptische omstandigheden worden gemanipuleerd. Als de verzegeling van de steriele verpakking verbroken is, moet het product worden weggegooid (zie rubriek 6.6 voor instructies voor het verwijderen).

Als de insertie moeilijk is en/of in geval van uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na insertie, zie rubriek 4.4.

- Levonortis wordt steriel geleverd en werd gesteriliseerd met ethyleenoxide. Niet opnieuw steriliseren. Voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of open is. Plaats het systeem voor de maand die op het etiket staat.
- Levonortis wordt met de meegeleverde applicator (figuur 1) ingebracht in de baarmoederholte, waarbij de instructies voor insertie zorgvuldig moeten worden nageleefd.

De doos met het IUS bevat de volgende instructie voor insertie.

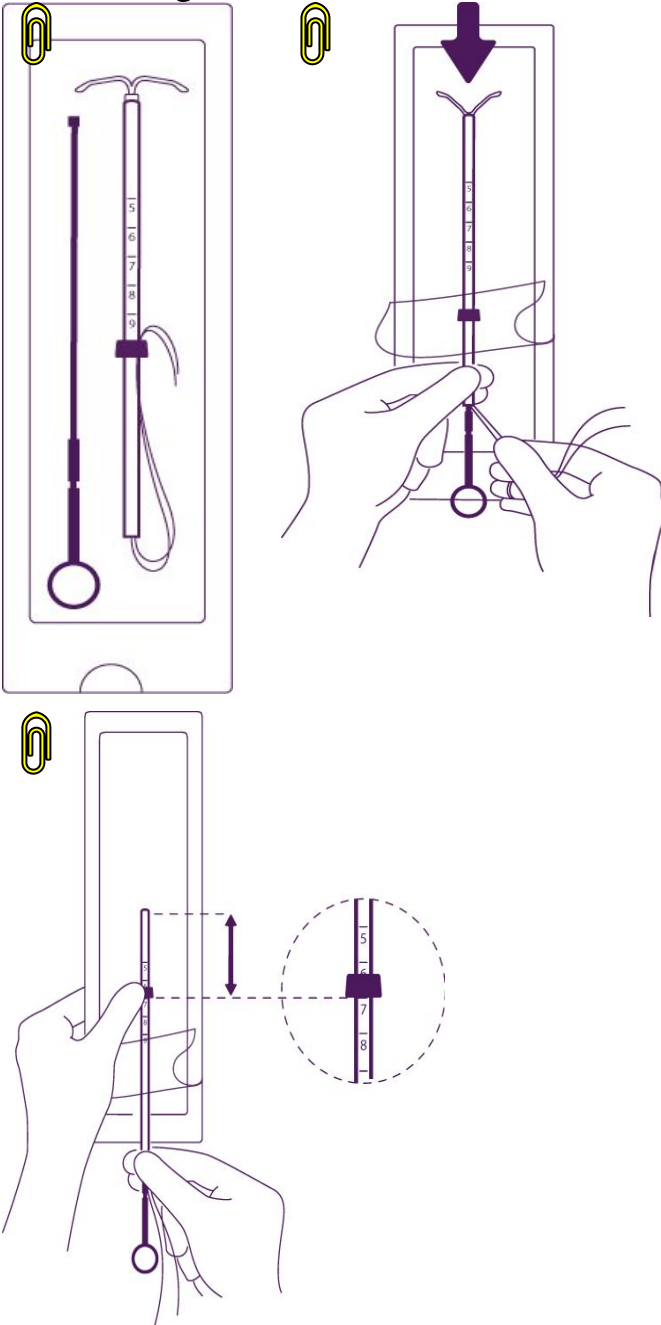
### **Beschrijving (Figuur 1)**



### **Voorwaarden voor gebruik**

1. Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd wordt Levonortis ingebracht binnen zeven dagen na het begin van de menstruatie. Het kan op elk moment tijdens de cyclus worden vervangen door een nieuw systeem.
2. Het verdient aanbeveling Levonortis alleen te laten plaatsen door zorgverleners die voldoende zijn opgeleid en de instructies zorgvuldig hebben gelezen voor plaatsing van Levonortis.
3. Levonortis wordt geleverd in een steriele verpakking. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of open is.
4. Onderzoek de patiënte om contra-indicaties voor plaatsing van Levonortis uit te sluiten (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie')
5. Plaats een speculum, gebruik een geschikte antiseptische oplossing om de vagina en de baarmoederhals te reinigen.
6. Gebruik een cervixdilator als de baarmoederhals vernauwd is. Niet forceren om weerstand te overwinnen.
7. Neem de baarmoederhals vast met een tenaculumforceps en pas lichte tractie toe om het cervicale kanaal en de baarmoederholte op één lijn te brengen.
8. Bepaal de diepte van de baarmoeder met een hystero-metrie. Als de baarmoeder minder diep is dan 5,5 cm, moet de procedure worden stopgezet.

## Voorbereiding voor insertie

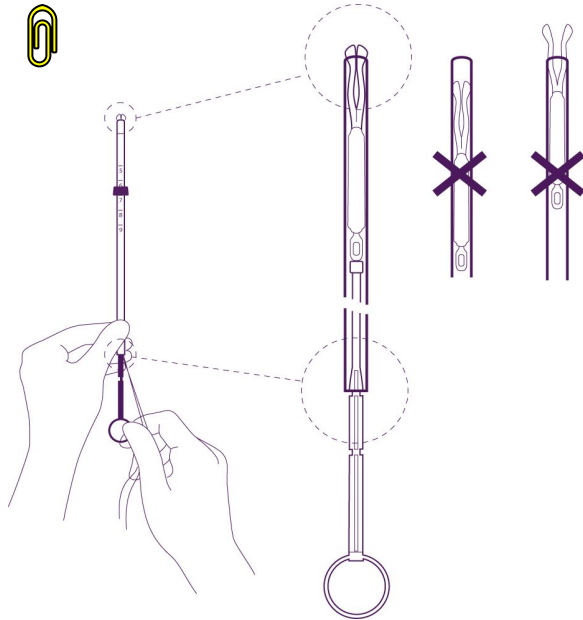


*Steek de plunjer en het IUD in het insertiebuisje*

Trek de blisterverpakking gedeeltelijk open (ongeveer 1/3 van de onderkant) en steek de plunjer in het insertiebuisje. Trek de draden los van de flens. Trek aan de draden om het IUD in het buisje te trekken. De armen van het IUD moeten horizontaal blijven, parallel met de vlakke kant van de flens.

*Plaats de onderrand van de flens op de gemeten diepte*

Plaats de blauwe flens zo dat de onderrand van de flens de waarde aangeeft die bij hysterosmetrie werd gemeten. De platte kanten van de flens moeten altijd evenwijdig zijn met de armen. Dan kunnen de armen correct opengaan in de baarmoederholte.

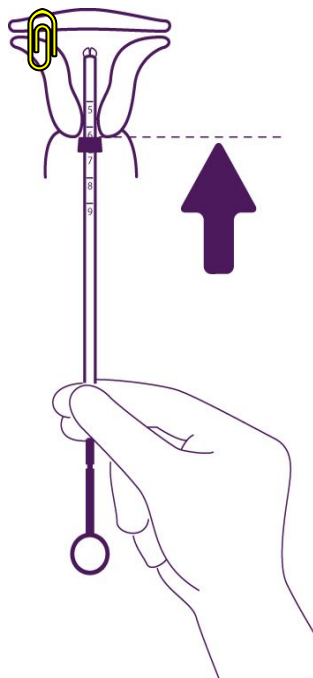


*Pas de positie van het IUD in het insertiebuisje aan*

Houd de plunjer stevig vast terwijl u aan de draden trekt en beweeg het buisje om de positie van het IUD aan te passen.

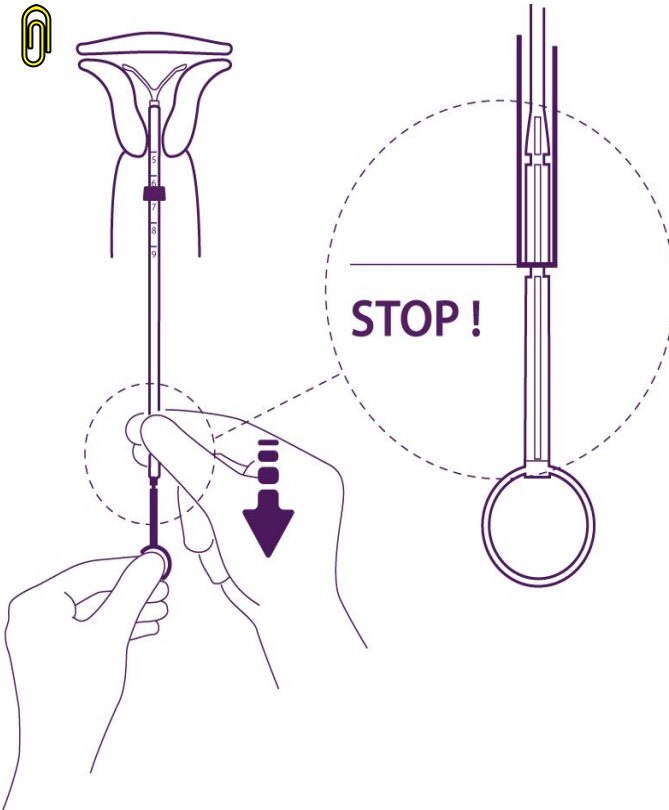
De knobbels op de zijarmen moeten tegen elkaar liggen, net boven het bovenuiteinde van het insertiebuisje (zie zoom 1) en de distale rand van het buisje moet zich bevinden ter hoogte van de eerste inkeping op de plunjer (zie zoom 2). Als het buisje niet is afgelijnd met de eerste inkeping op de plunjer, moet u harder aan de draden trekken.

## Insertie



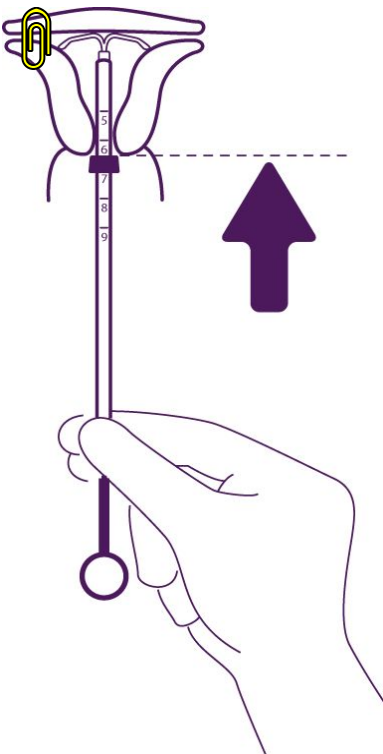
*Steek het hulpmiddel in het baarmoederhalskanaal tot de blauwe flens in contact is met de cervix*

Neem het hele hulpmiddel uit de blisterverpakking. Houd daarbij de plunjer en het buisje goed samen vast op de juist ingestelde positie. Steek het geheel in het baarmoederhalskanaal tot de blauwe flens in contact komt met de cervix.



*Laat de armen van het spiraaltje los*

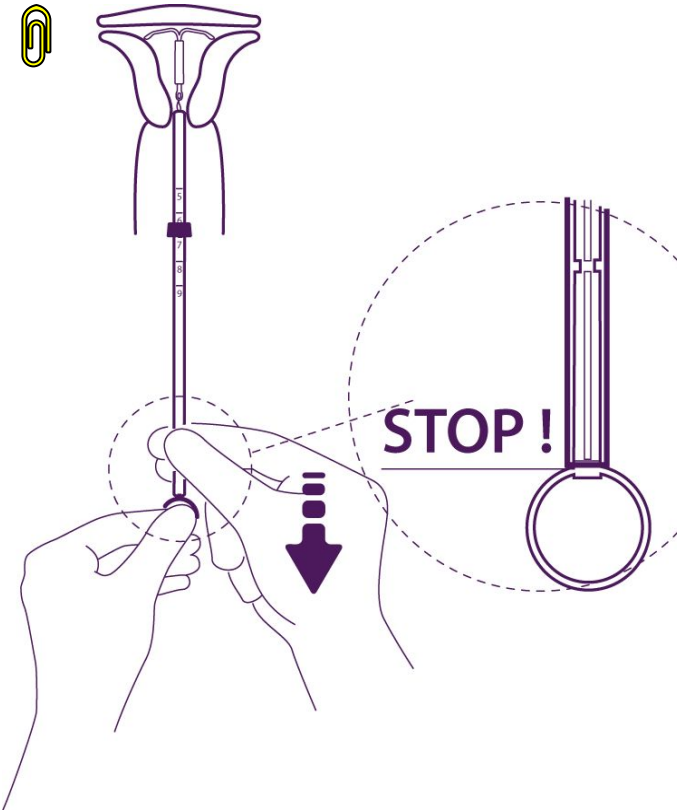
Houd de plunjer vast, laat de draden los en trek het insertiebuisje naar beneden tot het onderuiteinde aan de tweede inkeping op de plunjer komt.



*Duw het IUD tegen de fundus*

Om het IUD in de baarmoederholte te positioneren, duwt u het insertiebuisje samen met de plunjer in tot de blauwe flens opnieuw in contact is met de cervix.

Levonortis is dan correct in de baarmoederholte geplaatst.

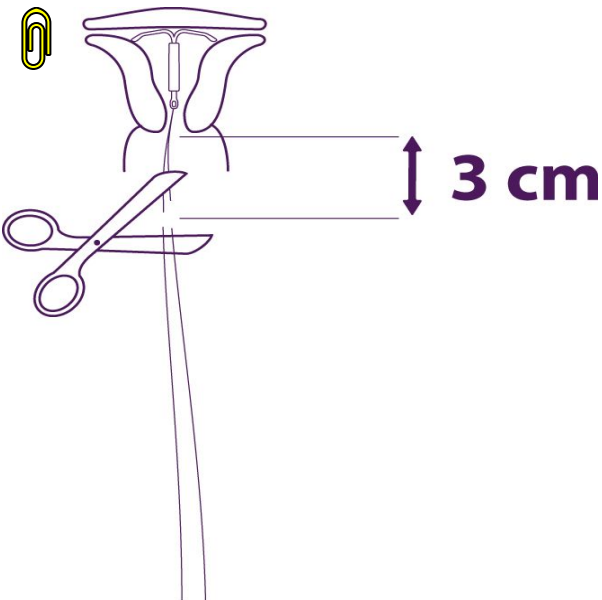


*Maak het IUD vrij uit het busje in de baarmoederholte*

Zonder de plunjer te bewegen, trekt u het insertiebuisje naar beneden naar de ring van de plunjer toe.

Bij de passage van de uitstulping van de plunjer voelt u een lichte weerstand. Trek het busje toch naar beneden naar de ring van de plunjer toe.

Levonortis is dan volledig uit het insertiebuisje vrijgemaakt.



*Verwijder achtereenvolgens de componenten van het insertiesysteem en snijd de draden af*

Verwijder achtereenvolgens de plunjer en daarna het insertiebuisje. Snijd de draden af op een afstand van ongeveer 3 cm van de baarmoederhals.

## **Belangrijke informatie om te overwegen tijdens of na het inbrengen!**

In geval van een moeilijke insertie en/of uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na de insertie moeten onmiddellijk een lichamelijk onderzoek en een echografie worden uitgevoerd om een perforatie van het baarmoederlichaam of de baarmoederhals uit te sluiten. Verwijder zo nodig het systeem en plaats een nieuw, steriel systeem.

Gelieve gevallen van baarmoederperforatie of insertieproblemen te melden aan onze geneesmiddelenbewakingsafdeling: [pharmacovigilance.belgium@exeltis.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@exeltis.com) of +32 2 895 21 54.

Na de insertie moet de vrouw na 4 tot 6 weken opnieuw worden onderzocht om de draadjes te controleren en ervoor te zorgen dat het IUS in de juiste positie zit. Enkel een lichamelijk onderzoek (inclusief het controleren van de draadjes) is mogelijk niet voldoende om een gedeeltelijke perforatie uit te sluiten en echografie kan worden overwogen (zie rubriek 4.4).

### **Verwijderen/vervangen**

Levonortis wordt verwijderd door voorzichtig met een tangetje aan de draden te trekken. Als de draden niet te zien zijn en als het hulpmiddel in de baarmoederholte zit, kan het worden verwijderd met een smal tenaculum. Daarvoor kan het nodig zijn om het baarmoederhalskanaal te verwijden.

Na het verwijderen van Levonortis moet het systeem gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd. Bij een moeilijke verwijdering zijn er enkele gevallen gerapporteerd waarbij de hormooncilinder over de horizontale armen is gegleden waardoor ze verborgen zaten in de cilinder. Die situatie vergt geen verdere interventie als u er zeker van bent dat het IUS volledig werd verwijderd. De knobbels op de horizontale armen voorkomen gewoonlijk dat de cilinder volledig loskomt van het T-lichaam.

### ***Voortzetten van anticonceptie na het verwijderen***

Als de vrouw dezelfde methode wenst voort te zetten, kan direct na verwijdering een nieuw systeem worden geplaatst. In dat geval is geen extra bescherming vereist.

Als de vrouw niet dezelfde methode wil blijven gebruiken maar zwangerschap niet gewenst is, dient het verwijderen binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie te gebeuren, als de vrouw regelmatig menstrueert. Om een continue anticonceptie te garanderen, moet een barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condooms) vanaf ten minste 7 dagen vóór de verwijdering. Na verwijdering moet de nieuwe anticonceptiemethode onmiddellijk worden gestart (volg de instructies voor gebruik van de nieuwe anticonceptiemethode).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Zwangerschap of vermoeden van zwangerschap
- Bestaande of recidiverende pelviperitonitis
- Cervicitis

- Bestaande genitale infectie
- Postpartum endometritis
- Abortus met infectie tijdens de afgelopen drie maanden
- Aandoeningen die tot een verhoogde gevoeligheid voor infectie leiden
- Cervixdysplasie
- Vermoeden van of bewezen baarmoeder- of baarmoederhalskanker
- Levertumor of een andere acute of ernstige leverziekte
- Aangeboren of verworven afwijking van de baarmoeder waaronder fibromen als ze de baarmoederholte vervormen
- Niet-gediagnosticeerde, abnormale genitale bloeding
- Actieve of vroegere ernstige arteriële ziekte zoals CVA of myocardinfarct
- Bestaande of vermoeden van hormoonafhankelijke tumor zoals borstkanker (zie rubriek 4.4)
- Acute kanker van het bloed of leukemie behalve indien in remissie
- Recente trofoblastaandoening zolang de hCG-spiegel verhoogd blijft
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voor insertie moet een volledige anamnese van de persoonlijke en familiale antecedenten worden afgenomen. Het lichamelijke onderzoek moet worden geleid door de medische voorgeschiedenis, de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik. De pols en de bloeddruk moeten worden gemeten en er moet een bimanueel bekkenonderzoek worden uitgevoerd om de richting van de baarmoeder te bepalen. De patiënte moet 4 tot 12 weken na de insertie opnieuw worden onderzocht.

Vaginaal echografisch onderzoek kan worden overwogen om de juiste positie van het systeem vast te stellen. Indien Levonortis niet in de baarmoederholte kan worden gelokaliseerd, dient expulsie of volledige perforatie te worden overwogen (zie paragraaf "Perforatie" hieronder) en kan röntgenonderzoek worden gebruikt. Daarna dient een heronderzoek eenmaal per jaar te worden uitgevoerd, of vaker indien klinisch geïndiceerd. Voor insertie moet een zwangerschap worden uitgesloten en moet een genitale infectie met succes worden behandeld. Vrouwen moeten weten dat Levonortis niet beschermt tegen hiv (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen (zie de onderstaande rubriek over bekkeninfecties).

Vrouwen moeten de raad krijgen om hun baarmoederhals en borsten te laten screenen volgens hun leeftijd.

##### **Omstandigheden waarin voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levonortis**

Levonortis mag met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt na een consultatie bij een specialist of verwijdering van het systeem moet worden overwogen als de patiënte één van de volgende aandoeningen vertoont of voor het eerst ontwikkelt tijdens behandeling:

- migraine met aura
- ongewoon ernstige of ongewoon frequente hoofdpijn
- geelzucht
- duidelijke stijging van de bloeddruk
- gebruik van chronische corticosteroïdbehandeling
- voorgeschiedenis van symptomatische, functionele eierstokcysten
- actieve of vroegere ernstige arteriële ziekte zoals CVA of myocardinfarct
- ernstige of multiële risicofactoren voor arterieel lijden
- trombotische arteriële of enige ander bestaande embolische ziekte
- acute veneuze trombo-embolie

Levonortis kan met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij vrouwen met een congenitale hartafwijking of met een klepaandoening en dus met een risico van infectieuze endocarditis. Onregelmatige bloedingen kunnen bepaalde symptomen en tekenen van endometriumpoliepen of kanker maskeren, en in deze gevallen dienen diagnostische maatregelen overwogen.

Over het algemeen moeten vrouwen die Levonortis gebruiken, de raad krijgen om te stoppen met roken.

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

### **Insertie / verwijdering waarschuwingen en voorzorgen**

*Algemene informatie:* insertie en verwijdering kunnen gepaard gaan met wat pijn en bloeding of vasovagale reacties (bijv. diaforese, syncope, bradycardie of toevallen), vooral bij patiënten met een predispositie voor deze aandoeningen. In geval van een moeilijke insertie en/of uitzonderlijke pijn of bloeding tijdens of na insertie moeten onmiddellijk een lichamenlijk onderzoek en een echografie worden uitgevoerd om een perforatie van het baarmoederlichaam of de baarmoederhals uit te sluiten (zie ook 'Perforatie'). Lichamenlijk onderzoek alleen (inclusief het controleren van de draadjes) kan mogelijk niet toereikend zijn om een partiële perforatie uit te sluiten. Overweeg de toediening van analgetica voorafgaand de insertie.

De procedure kan flauwvallen veroorzaken als gevolg van een vasovagale reactie of een epilepsieaanval bij een patiënte met epilepsie. In geval van vroege tekenen van een vasovagale aanval moet de insertie worden stopgezet of moet het systeem worden verwijderd. De vrouw moet in liggende houding blijven liggen, zo nodig met haar hoofd lager en de benen in verticale hoogstand om de doorbloeding naar de hersenen te herstellen. De luchtwegen moeten open worden gehouden; er moet altijd een kunstmatige

luchtweg voorhanden zijn. Persisterende bradycardie kan worden gecontroleerd met atropine intraveneus. Als er zuurstof voorhanden is, kan die worden toegediend.

*Perforatie:* Perforatie van het baarmoederlichaam of de baarmoederhals kan optreden. Meestal gebeurt dit tijdens de insertie, het is echter mogelijk dat dit pas enige tijd later wordt opgemerkt. Dat kan gepaard gaan met hevige pijn en een aanhoudende bloeding. In sommige gevallen kan het IUD naar het intra-abdominale gebied migreren. Bij vermoeden van perforatie moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd; operatief ingrijpen kan noodzakelijk zijn.

In een grote prospectieve, vergelijkende niet-interventionele cohortstudie in IUD/IUS gebruiksters (N = 61.448 vrouwen), was de incidentie van perforatie 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1.000 inserties in het gehele studiecohort; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1.000 inserties in het levonorgestrel IUS-cohort en 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1.000 inserties in het koper-IUD-cohort.

De studie liet zien dat zowel het geven van borstvoeding ten tijde van de insertie als insertie tot 36 weken postpartum geassocieerd werden met een verhoogd risico op perforatie (zie tabel 1). Deze risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD/IUS dat ingebracht werd.

Tabel 1: Incidentie van perforatie per 1.000 inserties voor het gehele studiecohort, ingedeeld naar borstvoeding en tijd sinds bevalling (vrouwen die gebaard hebben).

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

Het risico op perforatie kan hoger zijn bij vrouwen met een gefixeerde baarmoeder in retroversie.

Het controle-onderzoek na insertie moet als leidraad de aanbevelingen volgen die hierboven beschreven zijn in de sectie "Medisch onderzoek", waarbij moet worden overwogen om vaginale echografie te gebruiken om de juiste positie van het systeem vast te stellen 4 tot 12 weken na insertie. Dit kan worden aangepast indien klinisch geïndiceerd bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

*Bekkeninfectie:* Bekende risicofactoren voor pelviperitonitis zijn multipele sekspartners, frequent seksueel contact en een jonge leeftijd. Een bekkeninfectie kan ernstige gevolgen

hebben aangezien dat de vruchtbaarheid kan aantasten en het risico op een ectopische zwangerschap kan verhogen.

Bij vrouwen die Levonortis gebruiken en symptomen en tekenen vertonen die wijzen op een bekkeninfectie, moeten geschikte antibiotica worden gestart. Levonortis hoeft niet te worden verwijderd tenzij de symptomen niet verdwijnen binnen 72 uur of tenzij de vrouw wenst dat Levonortis wordt verwijderd. Levonortis moet worden verwijderd als de vrouw een recidiverende endometritis of bekkeninfectie vertoont of een ernstige acute infectie. Zoals met andere gynaecologische en chirurgische procedures kan een ernstige infectie of sepsis (met inbegrip van groep A-streptokokkensepsis) optreden na insertie van het IUS, hoewel dat uitermate zeldzaam is.

### **Complicaties die leiden tot mislukking**

#### *Expulsie:*

In klinische onderzoeken met Levonortis bij de indicatie anticonceptie was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Bloedingen en pijn kunnen symptomen van partiële of volledige expulsie van Levonortis zijn. Een IUS kan echter ook uit de baarmoederholte worden uitgestoten zonder dat de vrouw dit merkt. De vrouw is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Aangezien Levonortis een vermindering van het menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van het menstrueel bloedverlies een indicatie zijn van een expulsie.

Het risico op expulsie is verhoogd bij

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

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

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Levonortis doen afnemen.

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

*Verloren draden:* Als de draden bij een follow-uponderzoek niet meer te zien zijn ter hoogte van de cervix, moet eerst een zwangerschap worden uitgesloten. De draden kunnen opgetrokken zijn in de baarmoeder of het cervicale kanaal en kunnen dan weer verschijnen

bij de volgende menstruatie. Als een zwangerschap is uitgesloten, kunnen de draden gewoonlijk gelokaliseerd worden door voorzichtig te zoeken met een geschikt instrument. Als ze niet worden teruggevonden, zijn ze misschien afgebroken of werd het hulpmiddel misschien uitgestoten, of zelden, kan het IUS zich buiten de baarmoeder bevinden, nadat het de baarmoeder heeft geperforeerd. Een vaginaal echografisch onderzoek moet worden uitgevoerd om het IUS te lokaliseren en alternatieve anticonceptie dient in de tussentijd te worden geadviseerd. Als tijdens een echografie het IUS niet kan worden gevonden en als er geen bewijs van expulsie is, moet een gewone röntgenfoto van het abdomen worden uitgevoerd om een IUS dat zich buiten de baarmoeder bevindt, uit te sluiten.

### **Onregelmatige bloedingen**

*Onregelmatige bloeding:* Levonortis vermindert het menstruele bloedverlies gewoonlijk significant binnen 3 tot 6 maanden behandeling. Meer menstrueel bloedverlies of een onverwachte bloeding kan wijzen op expulsie. Als de menorrhagie aanhoudt, moet de vrouw opnieuw worden onderzocht. De baarmoederholte moet worden onderzocht met een echografie. Ook moet een endometriumbiopsie worden overwogen. Aangezien een onregelmatige bloeding/spotting kan optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling bij premenopauzale vrouwen, wordt aanbevolen een aandoening van het endometrium uit te sluiten voor insertie van Levonortis.

*Wanneer denken aan een zwangerschap bij een vrouw die kinderen kan krijgen:* De mogelijkheid van zwangerschap moet worden overwogen als er geen menstruatie optreedt binnen zes weken na het begin van de vorige menstruatie en in dat geval moet een expulsie worden uitgesloten. De zwangerschapstest hoeft niet te worden herhaald bij vrouwen met amenorroe tenzij er andere zwangerschapssymptomen zijn.

*Therapeutisch advies bij menorrhagie:* Levonortis vermindert het menstruele bloedverlies gewoonlijk significant binnen 3 tot 6 maanden behandeling. Als het bloedverlies niet significant vermindert binnen die tijd, moet een andere behandeling worden overwogen.

### **Andere risico's tijdens gebruik**

*Ectopische zwangerschap:* Het absolute risico op een ectopische zwangerschap bij gebruiksters van een levonorgestrel IUS is laag. Als een vrouw echter zwanger wordt met Levonortis in situ, stijgt de relatieve waarschijnlijkheid van ectopische zwangerschap. De mogelijkheid van ectopische zwangerschap moet worden overwogen in geval van lage buikpijn, vooral als de menstruatie achterwege is gebleven of als een vrouw met amenorroe begint te bloeden

In het uitgevoerde klinische onderzoek was de totale incidentie van ectopische zwangerschap bij Levonortis ongeveer 0,13 per 100 vrouwenjaren. Vrouwen die Levonortis overwegen, dienen te worden geadviseerd over de tekenen, symptomen en risico's van ectopische zwangerschap. Voor vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van Levonortis dient de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap te worden overwogen en geëvalueerd. Vrouwen met een voorgeschiedenis van ectopische zwangerschap, tubale chirurgie of bekkeninfectie lopen een verhoogd risico op ectopische zwangerschap. Het risico op ectopische zwangerschap bij vrouwen met een

voorgeschiedenis van ectopische zwangerschap en het gebruik van Levonortis is onbekend. De mogelijkheid van ectopische zwangerschap dient te worden overwogen bij lage buikpijn, vooral in combinatie met uitblijvende menstruatie of het begin van menstruatie bij vrouwen met amenorroe. Ectopische zwangerschap kan chirurgie noodzakelijk maken en kan leiden tot verlies van vruchtbaarheid.

*Ovariumcysten:* Vrouwen van vruchtbare leeftijd vertonen gewoonlijk ovulatoire cycli met follikelruptuur. Soms verloopt de atresie van de follikel trager en loopt de follikelvorming verder. Die vergrote follikels kunnen klinisch niet worden onderscheiden van ovariumcysten. In klinische studies werden ovariumcysten als bijwerking gerapporteerd bij ongeveer 4,5 % van de vrouwen die Levonortis gebruikten. In sommige gepubliceerde studies werd echter een hogere incidentie van ovariumcysten gerapporteerd (wat mogelijk werd beïnvloed door factoren zoals de frequentie en criteria voor echografie en de patiëntenpopulatie). De meeste follikels zijn asymptomatisch, maar sommige kunnen bekkenpijn of dyspareunie veroorzaken.

In de meeste gevallen verdwijnen de ovariumcysten spontaan na twee tot drie maanden observatie. Mocht dat niet het geval zijn, dan worden verdere echografische monitoring en andere diagnostische/therapeutische maatregelen aanbevolen. Zelden is een heekkundige interventie vereist.

#### *Borstkanker:*

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies rapporteerde een iets hoger relatief risico (RR = 1,24) op het stellen van een diagnose van borstkanker bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) gebruikten, hoofdzakelijk preparaten met oestrogenen en progestagenen. Het verhoogde risico verdween geleidelijk over een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van COC's. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal gevallen van borstkanker dat wordt gediagnosticeerd bij vrouwen die momenteel COC's gebruiken of recentelijk COC's hebben gebruikt, klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker.

Het risico op een diagnose van borstkanker bij vrouwen die methoden gebruiken die alleen progestagenen bevatten (minipil, implantaat en injecteerbare producten), zoals Levonortis, is mogelijk van dezelfde grootteorde als bij gebruik van COC's. Een aantal observationele onderzoeken heeft het risico onderzocht om gediagnosticeerd te worden met borstkanker bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS, meestal in vergelijking met het risico bij individuen die geen hormonale anticonceptie gebruikten of bij degenen die geen levonorgestrel-IUS gebruikten. Terwijl sommige van deze onderzoeken een iets verhoogd relatief risico bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS hebben gesuggereerd, hebben andere dit niet gedaan, en het beschikbare bewijs is over het algemeen minder overtuigend dan voor de combinatie-OAC's.

## **Algemene informatie**

*Glucosetolerantie:* levonorgestrel in lage dosering kan invloed hebben op de glucosetolerantie en de bloedglucoseconcentraties moeten worden gecontroleerd bij vrouwen met diabetes die Levonortis gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van progestagenen kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van middelen die geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceren, met name cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectieuze middelen (bijv. griseofulvine, rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd naar de invloed van die geneesmiddelen op de werkzaamheid van Levonortis.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap:*

Het gebruik van Levonortis is gecontra-indiceerd tijdens een bestaande of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Levonortis moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd, aangezien elk intra-uterien anticonceptivum dat in situ wordt gelaten het risico op spontane abortus en voortijdige weeën verhoogt. Verwijdering van Levonortis of sonderen van de baarmoeder kan ook spontane abortus tot gevolg hebben. Een ectopische zwangerschap moet worden uitgesloten.

Als de vrouw de zwangerschap wil voortzetten en het IUS niet verwijderd kan worden, moet zij op de hoogte worden gebracht van de risico's en de mogelijke gevolgen van voortijdige geboorte op het kind. Het verloop van een dergelijke zwangerschap moet nauwlettend gecontroleerd worden. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die complicaties van de zwangerschap indiceren, zoals buikkrampen met koorts, direct te melden.

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

#### *Borstvoeding:*

Levonorgestrel wordt in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden bij gebruik van een levonorgestrel IUS. Aangezien er geen risico voor het kind te verwachten is, mag borstvoeding worden voortgezet tijdens gebruik van Levonortis.

Een baarmoederbloeding werd zelden gerapporteerd bij vrouwen die een levonorgestrel IUS gebruikten tijdens de periode van borstvoeding.

#### *Vruchtbaarheid:*

Het gebruik van een levonorgestrel IUS verstoort het verloop van de vrouwelijke vruchtbaarheid na verwijdering van het IUS niet.

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

Levonortis heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen treden vaker op tijdens de eerste maanden na de insertie en nemen af tijdens langdurig gebruik.

Zeer frequente bijwerkingen (die optreden bij meer dan 10% van de gebruiksters) zijn uteriene/vaginale bloeding zoals spotting, oligomenorroe, amenorroe (zie rubriek 5.1) en goedaardige ovariumcysten.

De frequentie van goedaardige ovariumcysten hangt af van de gebruikte diagnostische methode. In klinische studies werden vergrote follikels waargenomen bij 12% van de proefpersonen die een levonorgestrel IUS gebruikten. De meeste follikels zijn asymptomatisch en verdwijnen binnen drie maanden.

|                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| <b>Orgaansysteem</b> | <b>Bijwerkingen</b> |
|----------------------|---------------------|

|   | <b>Zeer vaak:<br/>≥ 1/10</b>   | <b>Vaak:<br/>≥ 1/100 tot &lt; 1/10</b>   | <b>Soms:<br/>≥ 1/1.000 tot &lt; 1/100</b>   | <b>Zelden:<br/>≥ 1/10.000 tot<br/>&lt; 1/1.000</b>                 |
|---|--|--|---|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                 | Vaginale bacteriële infecties<br>Vulvovaginale mycotische infecties                                |  |   |  |
| Immuunsysteemaandoeningen                             |  |  |   | Overgevoeligheid, waaronder huiduitslag, urticaria en angio-oedeem |
| Psychische stoornissen                                |  | Depressieve stemming<br>Zenuwachtigheid<br>Verminderd libido   |   |  |
| Zenuwstelselaandoeningen                              |  | Hoofdpijn<br>Migraine<br>Presyncope  | Syncope   |  |
| Maagdarmstelselaandoeningen                           |  | Buikpijn/ongemak<br>Misselijkheid<br>Buikzwellings<br><br>Braken   |   |  |
| Bloedvataandoeningen                                  |  | Duizeligheid   |   |  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | Acne   |  | Haarverlies<br>Hirsutisme<br>Pruritus<br>Eczeem<br>Chloasma /hyperpigmentatie van de huid                     | Huiduitslag<br>Urticaria   |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        |  | Rugpijn  |   |  |
| Zwangerschap, perinatale periode en puerperium        |  |  | Ectopische zwangerschap   |  |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen           | Uterus/vaginale bloeding waaronder spotting, oligomenorroe, amenorroe<br>Goedaardige ovariumcysten | Bekken-ongemak/pijn<br>Dysmenorroe<br>Vaginaal verlies<br>Vulvovaginitis<br>Gevoelige borsten<br>Pijn in de borsten<br>Dyspareunie<br>Uterusspasme | Ontsteking van het kleine bekken<br>Endometritis<br>Cervicitis<br>Normaal papanicolaou-uitstrijkje, klasse II | Perforatie van de uterus*  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn door de procedure<br>Bloeding door de procedure   | Uitstoten van het intra-uteriene anticonceptie hulpmiddel  | Oedeem  |  |
| Onderzoeken   |  | Gewichtstoename  |   |  |

\* Deze frequentie is gebaseerd op klinische studies waarbij vrouwen die borstvoeding gaven, uitgesloten waren. In een grote prospectieve vergelijkende niet-interventionele

cohortstudie bij IUS/IUD-gebruiksters was de frequentie van perforatie bij vrouwen die borstvoeding gaven of bij wie de insertie tot 36 weken na de bevalling had plaatsgevonden "Soms" (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van sepsis (met inbegrip van groep A-streptokokkensepsis) gerapporteerd na plaatsing van een IUD (zie rubriek 4.4).

Als een vrouw zwanger wordt met Levonortis in situ, stijgt het relatieve risico op een ectopische zwangerschap (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding').

Ook zijn er gevallen van borstkanker gerapporteerd bij gebruiksters van een levonorgestrel IUS (frequentie niet bekend, zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Overdosering**

Niet van toepassing.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Levonorgestrel is een progestageen dat in de gynaecologie op verschillende manieren wordt gebruikt: als de progestageencomponent in orale anticonceptiva, bij een hormonale substitutietherapie of alleen voor contraceptie in een minipil en subdermaal implantaat. Levonorgestrel kan ook direct in de baarmoederholte worden toegediend als een IUS. Dat maakt een zeer lage dagelijkse toediening mogelijk, doordat het hormoon direct in het doelorgaan wordt afgegeven.

Het contraceptieve werkingsmechanisme van het levonorgestrel IUS is hoofdzakelijk gebaseerd op hormonale effecten, die de volgende veranderingen teweegbrengen:

- preventie van proliferatie van het endometrium
- verdikking van het cervixslijm, waardoor de passage van sperma wordt afgeremd
- onderdrukking van de ovulatie bij sommige vrouwen.

De fysische aanwezigheid van het systeem in de baarmoeder zal allicht ook een lichte bijdrage leveren tot het contraceptieve effect.

Bij zware menstruatiebloeding is het voorkomen van proliferatie van het endometrium het mogelijke werkingsmechanisme van een hormoonspiraaltje met levonorgestrel voor het verminderen van het bloedverlies.

Klinische werkzaamheid

*Anticonceptie-onderzoek*

Bij insertie volgens de instructies biedt Levonortis contraceptieve bescherming. De contraceptieve werkzaamheid van Levonortis is onderzocht in een groot klinisch onderzoek. Het cumulatieve zwangerschapspercentage, berekend als de Pearl Index (PI) bij vrouwen in de leeftijd van 16 tot en met 35 jaar, was 0,15 (95% CI: 0,02, 0,55) aan het eind van jaar 1 en 0,20 (95% CI: 0,09, 0,37) aan het eind van jaar 5 met 19 % van de Levonortis gebruiksters die amenorrhoe vertoonden op het einde van het eerste jaar gebruik, 27 % op het einde van het tweede jaar gebruik, 37 % op het einde van het derde jaar gebruik, 37 % op het einde van het vierde jaar gebruik en 42 % op het einde van het vijfde jaar gebruik.

*Zware menstruatiebloeding*

In het klinisch onderzoek ter evaluatie van vrouwen met zware menstruatiebloeding ( $\geq 80$  ml per menstruatiecyclus) toonde Levonortis binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling een aanzienlijke vermindering aan van bloedverlies bij menstruatie. Het volume menstruatiebloed nam bij vrouwen met zware menstruatiebloeding na drie maanden gebruik met 88% af en gedurende het restant van het onderzoek (12 maanden) werd een vermindering van 82% behouden, waarbij 15% aan het eind van het eerste jaar en 29% aan het eind van het derde jaar amenorrhoe vertoonde. Zware menstruatiebloeding die veroorzaakt wordt door submucosale fibromen reageert eventueel minder gunstig. Verminderde bloeding ondersteunt een toename van hemoglobine in het bloed bij patiënten met zware menstruatiebloeding.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het oorspronkelijke afgiftehoeveelheid *in vivo* van 19,5  $\mu\text{g}/\text{dag}$  levonorgestrel van Levonortis vermindert tot 17,0  $\mu\text{g}/\text{dag}$  in het eerste jaar en 9,8  $\mu\text{g}/\text{dag}$  in het vijfde jaar. Levonorgestrel wordt rechtstreeks in de baarmoederholte afgegeven met lage plasmaconcentraties ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 dagen na insertie en  $113 \pm 50$  pg/ml na 5 jaar), wat leidt tot slechts lichte systemische effecten.

De farmacokinetiek van levonorgestrel zelf werd uitgebreid onderzocht en gerapporteerd in de literatuur. Een halfwaardetijd van 20 uur wordt als de beste raming beschouwd hoewel sommige studies waarden hebben gerapporteerd van slechts 9 uur en andere waarden tot 80 uur. Een andere belangrijke bevinding, hoewel in overeenstemming met de ervaring met andere synthetische steroïden, zijn de grote verschillen in metabole klaring van de ene patiënte tot de andere, zelfs bij toediening via intraveneuze weg. Levonorgestrel bindt zich sterk aan eiwitten (hoofdzakelijk sex hormone binding globulin [SHBG]) en wordt sterk gemetaboliseerd tot een groot aantal inactieve metabolieten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten wat al in andere rubrieken van de SPK wordt vermeld. Die gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polydimethylsiloxaan (PDMS) reservoir  
Polydimethylsiloxaan (PDMS) membraan  
T-skelet van polyethyleen met 20-24% bariumsulfaat  
Polypropyleendraad  
Koperftalocyanineblauw

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

60 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Levonortis IUS is individueel verpakt in een afpelbaar zakje. De afpelbare zakjes zijn gemaakt van twee vellen:

1 PerfecFlex™ (clear-polyester gebaseerde non-vormende film met CPT als een afdichting film)

2 Tyvek® 1073B (Polyethyleen vezel)

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Aangezien de insertietechniek niet dezelfde is als voor alle spiraaltjes, moet speciale aandacht worden gegeven aan het aanleren van de juiste insertietechniek. In de verpakking zitten speciale instructies voor de insertie.

Levonortis wordt geleverd in een steriele verpakking, die pas mag worden geopend op het ogenblik van de insertie. Elk systeem moet in aseptische condities worden gemanipuleerd. Als de verzegeling van de steriele enveloppe verbroken is, moet het systeem dat erin zit,

worden weggegooid overeenkomstig de lokale richtlijnen voor de manipulatie van biologisch gevaarlijk afval. Ook een verwijderde Levonortis en de applicator moeten op die manier worden verwijderd. De kartonnen verpakking en de binnenste blisterverpakking kunnen als huishoudelijk afval worden verwijderd.

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

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Duitsland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE463626

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

26/09/2014 / 03/12/2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2026