

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levosert 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le lévonorgestrel.

Le système de diffusion intra-utérin contient 52 mg de lévonorgestrel. La libération initiale du lévonorgestrel est d'environ 20 microgrammes par jour et diminue progressivement d'environ 6,58 microgrammes par jour après 8 ans..

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel.

Le produit consiste en un inserteur et un SIU au lévonorgestrel, qui est placé à l'extrémité de l'inserteur. Les composants de l'inserteur sont un tube d'insertion, un poussoir, une collerette, un corps et un curseur. Le dispositif consiste en un noyau hormone-élastomère blanc ou blanc cassé, monté sur une armature en T et recouvert d'une membrane opaque, qui régule la libération du lévonorgestrel. L'armature en T possède une boucle à une extrémité et deux bras à l'autre extrémité. Des fils de retrait sont fixés à la boucle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception

Saignement menstruel important. Levosert peut être particulièrement utile chez les femmes avec des saignements menstruels importants ayant besoin d'une contraception (réversible).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Levosert est efficace pendant huit ans dans l'indication de contraception et pendant cinq ans dans l'indication de saignement menstruel important. Dès lors, il doit être retiré après 8 ans d'utilisation dans l'indication de contraception et après 5 ans dans l'indication de saignement menstruel important.

Insertion

Il est recommandé que Levosert ne soit inséré que par des professionnels de la santé ayant l'expérience de l'insertion de SIU au lévonorgestrel et/ou qui ont suivi une formation suffisante pour l'insertion de SIU au lévonorgestrel.

Avant l'insertion, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables de Levosert. La patiente doit avoir été soigneusement examinée afin de détecter toute contre-indication à l'insertion du SIU. Un examen gynécologique, comportant un examen des seins et l'exclusion d'une grossesse, doit être réalisé. Il convient d'exclure une infection cervicale et des maladies sexuellement transmissibles. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Les

instructions concernant l'insertion doivent être soigneusement respectées. Envisager la possibilité d'une ovulation et d'une conception avant d'utiliser ce produit. Levosert ne doit pas être utilisé comme une méthode de contraception post-coïtale (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4 sous le paragraphe « Examen médical »). La patiente doit être réexaminée six semaines après l'insertion et une fois par an par la suite, ou plus souvent si cliniquement indiqué.

Tableau 1: Quand insérer Levosert chez la femme en âge de procréer

Commencer avec Levosert	<p>Levosert doit être inséré dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Dans ce cas, Levosert assure une protection contraceptive dès l'insertion et aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.</p> <p>Si l'insertion n'est pas possible au cours des 7 jours qui suivent le début des règles ou si la femme n'a pas de règles régulières, Levosert peut être inséré à n'importe quel moment du cycle à condition qu'une fécondation ait été exclue de manière fiable par le professionnel de santé. Cependant, dans ce cas, la protection contraceptive immédiate après l'insertion n'est plus assurée de manière fiable. Par conséquent, une méthode contraceptive barrière doit être utilisée ou la patiente doit s'abstenir de rapports sexuels vaginaux pendant les 7 jours suivants pour éviter une grossesse.</p>
Insertion post partum	<p>En plus des instructions ci-dessus (« Commencer avec Levosert ») :</p> <p>Pour réduire le risque de perforation, les insertions post partum doivent être reportées jusqu'à ce que l'utérus soit complètement involué mais ne doivent pas être effectuées avant 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. Si la patiente présente un saignement postpartum significatif et/ou une douleur, il faut alors exclure une infection ou d'autres causes avant l'insertion.</p>
Insertion après le premier trimestre d'avortement	<p>Levosert peut être inséré immédiatement après un avortement du premier trimestre. Dans ce cas, aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire</p>
Remplacement de Levosert	<p>Levosert peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quel moment du cycle. Dans ce cas, aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire</p>
Relai après une autre méthode contraceptive (par exemple après contraceptifs hormonaux combinés, implant)	<p>Levosert peut être inséré immédiatement s'il est raisonnablement certain que la femme n'est pas enceinte</p> <p>Une contraception supplémentaire est nécessaire : si cela fait plus de 7 jours que les saignements menstruels ont commencé, la femme doit alors s'abstenir de rapports sexuels vaginaux ou utiliser une protection contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.</p>

Population pédiatrique

Levosert n'a pas été étudié chez des patientes de moins de 16 ans. Il n'y a pas d'indication pertinente pour l'utilisation de Levosert avant la ménarche.

Utilisation gériatrique

Levosert n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans et n'est pas indiqué pour les femmes ménopausées.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

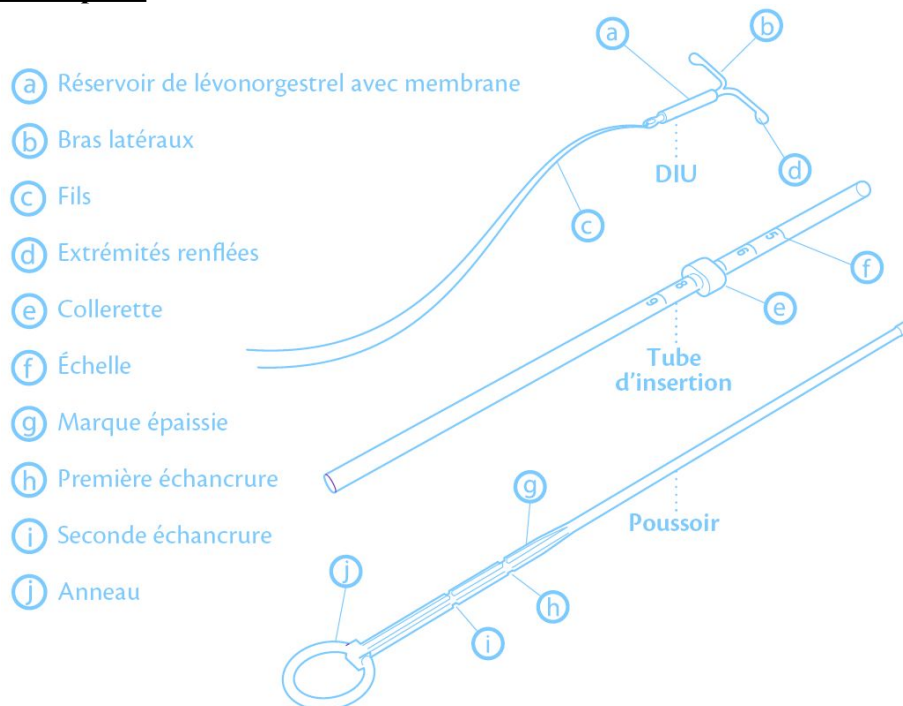
Levosert est livré dans un emballage stérile qui ne doit pas être ouvert avant l'insertion. Le produit déballé doit être manipulé de manière aseptique. Si le scellage de l'emballage stérile est rompu, le produit doit être éliminé (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant l'élimination).

En cas d'insertion difficile et/ou de douleur exceptionnelle ou de saignement pendant ou après l'insertion, veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4.

- Levosert est fourni stérile, après stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Ne pas le restériliser. Réservé à un usage unique. Ne pas utiliser si l'emballage intérieur est endommagé ou ouvert. Insérer le système avant le mois indiqué sur l'étiquette.
- Levosert est inséré dans la cavité utérine avec l'inserteur fourni (figure 1) en suivant soigneusement les instructions d'insertion.

Les instructions d'insertion suivantes sont fournies dans la boîte contenant le SIU.

Description

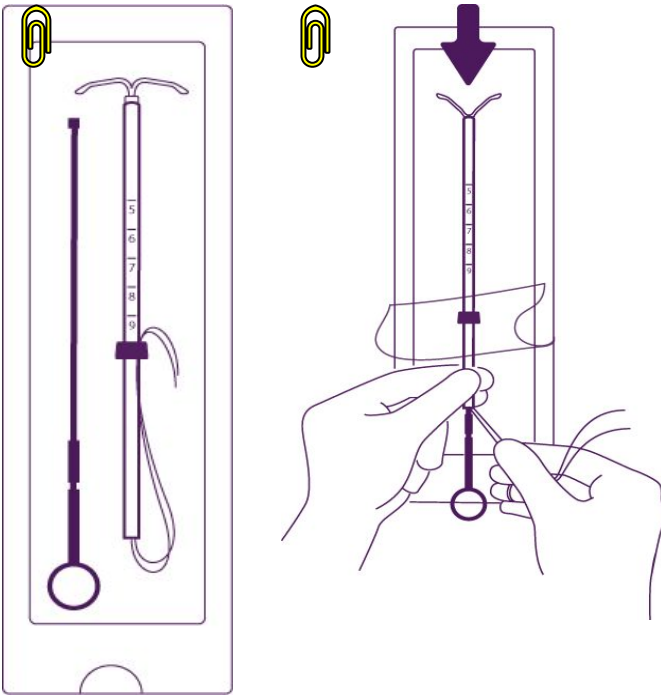


Conditions d'utilisation

1. Chez les femmes en âge de procréer, Levosert est inséré dans les sept jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau système à tout moment du cycle.
2. Il est recommandé que Levosert ne soit inséré que par des professionnels de la santé ayant reçu une formation suffisante et qui ont lu soigneusement ces instructions avant d'insérer Levosert.
3. Levosert est livré dans un emballage stérile. Ne pas utiliser si l'emballage intérieur est endommagé ou ouvert.

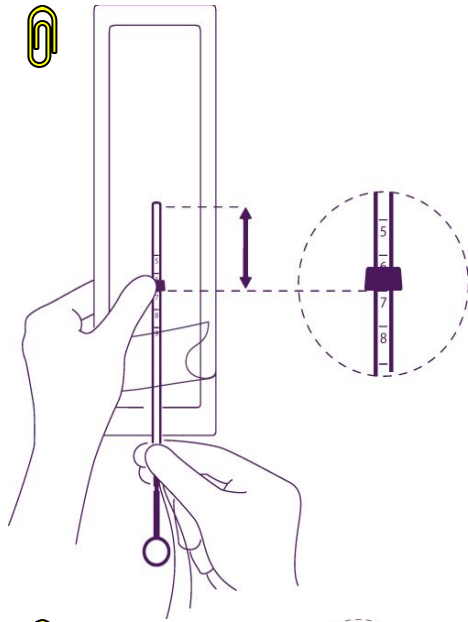
4. Examiner la patiente afin d'exclure toute contre-indication à la pose de Levosert (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4 sous le paragraphe « Examen médical »).
5. Placer un spéculum, utiliser une solution antiseptique appropriée pour désinfecter le vagin et le col de l'utérus.
6. Saisir le col de l'utérus avec une pince de Pozzi (tenaculum) et exercer une traction douce afin d'ajuster l'alignement du canal cervical et de la cavité utérine.
7. Utiliser des dilateurs cervicaux si une sténose cervicale est diagnostiquée. Ne pas forcer pour vaincre une résistance.
8. Déterminer la profondeur de l'utérus par hystérométrie. Si la profondeur de l'utérus est $< 5,5$ cm, arrêter la procédure.

Préparation pour l'insertion



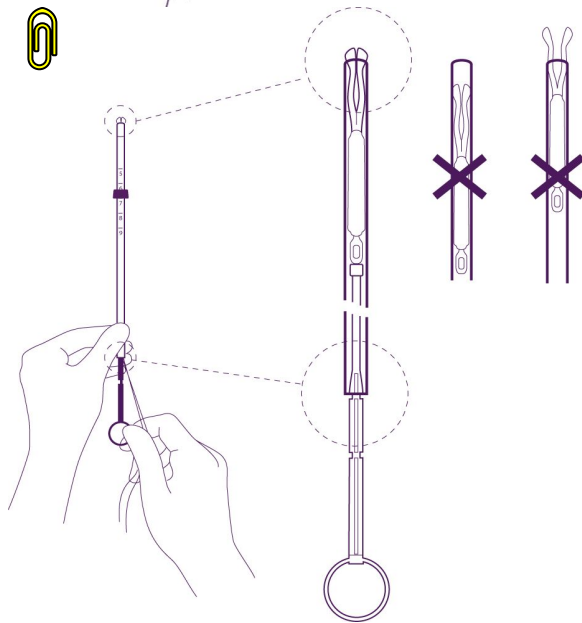
Introduire le poussoir et le DIU dans le tube d'insertion

Ouvrir partiellement le blister (environ 1/3 à partir du bas) et introduire le poussoir dans le tube d'insertion. Dégager les fils de la collerette. Tirer les fils pour introduire le DIU dans le tube. Les bras du DIU doivent rester dans un plan horizontal, parallèles au côté plat de la collerette.



Positionner le bord inférieur de la collerette à la valeur sondée

Placer la collerette bleue de telle sorte que le bord inférieur de la collerette indique la valeur trouvée par hystérométrie. Les côtés plats de la collerette doivent toujours rester parallèles aux bras. Cela permettra aux bras de s'ouvrir correctement dans la cavité utérine.

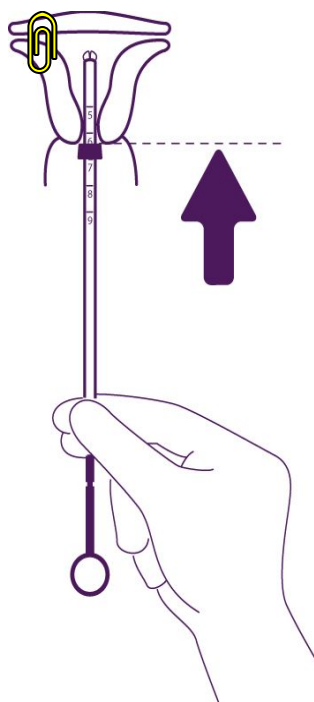


Ajuster la position du DIU dans le tube d'insertion

Tenir fermement le poussoir tout en tirant les fils et en déplaçant le tube pour ajuster la position du DIU.

Les extrémités renflées des bras latéraux doivent être étroitement opposées l'une à l'autre, légèrement au-dessus de l'extrémité supérieure du tube d'insertion (voir zoom 1), et le bord distal du tube doit être aligné sur la première échancrure du poussoir (voir zoom 2). Si le tube n'est pas aligné sur la première échancrure du poussoir, vous devez tirer plus fermement sur les fils.

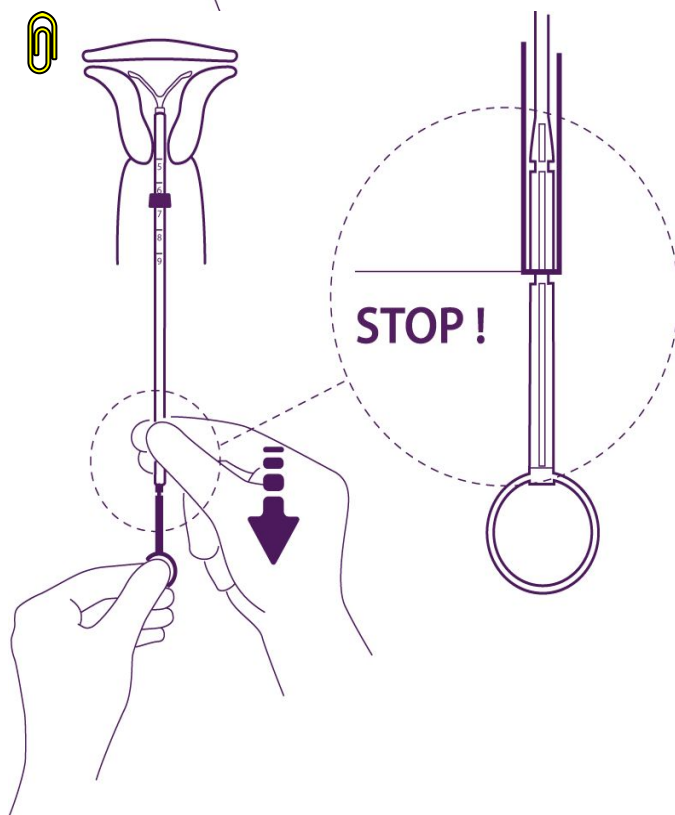
Insertion



Introduire le dispositif dans le canal cervical jusqu'à ce que la collerette bleue soit en contact avec le col de l'utérus

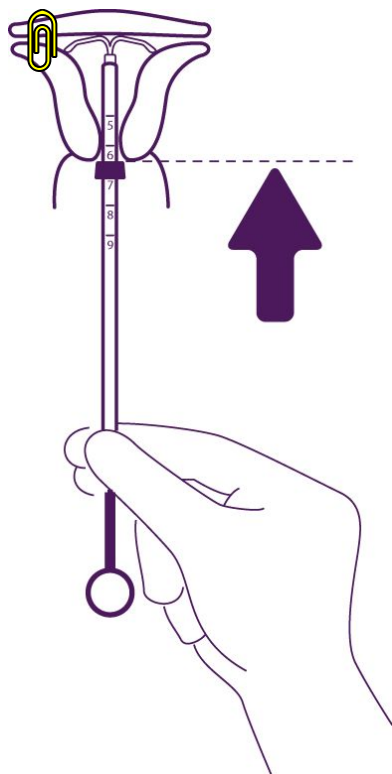
Retirer tout le dispositif du blister, en tenant fermement le poussoir et le tube ensemble dans la position correctement ajustée.

Introduire l'ensemble dans le canal cervical jusqu'à ce que la collerette bleue soit en contact avec le col de l'utérus.



Libérer les bras du dispositif intra-utérin

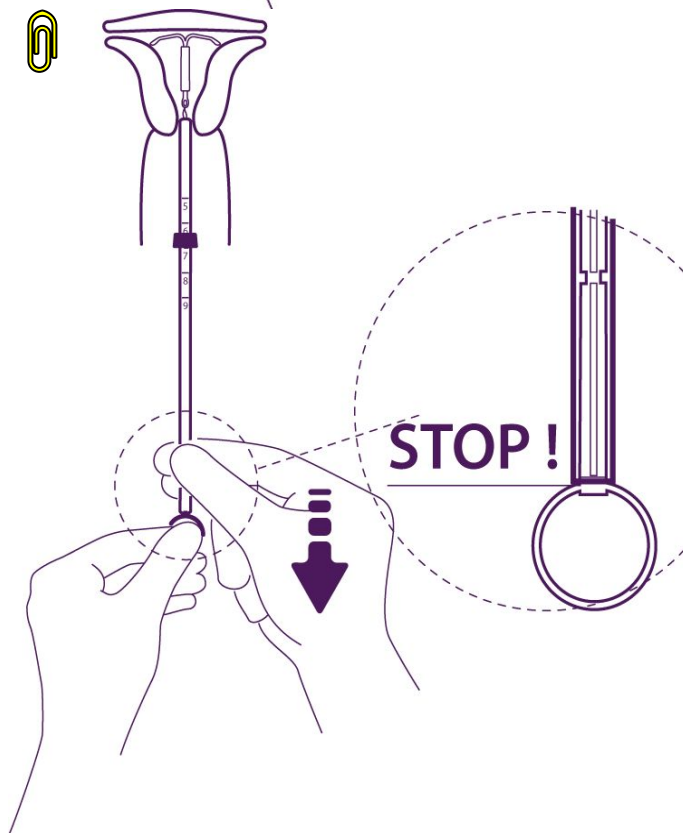
Tenir le poussoir, lâcher les fils et tirer le tube d'insertion vers le bas jusqu'à ce que son extrémité inférieure atteigne la seconde échancrure du poussoir.



Pousser le DIU contre le fond de l'utérus

Pour positionner le DIU dans la cavité utérine, pousser le tube d'insertion simultanément avec le poussoir, jusqu'à ce que la collerette bleue soit à nouveau en contact avec le col de l'utérus.

Levosert est alors correctement placé dans la cavité utérine.

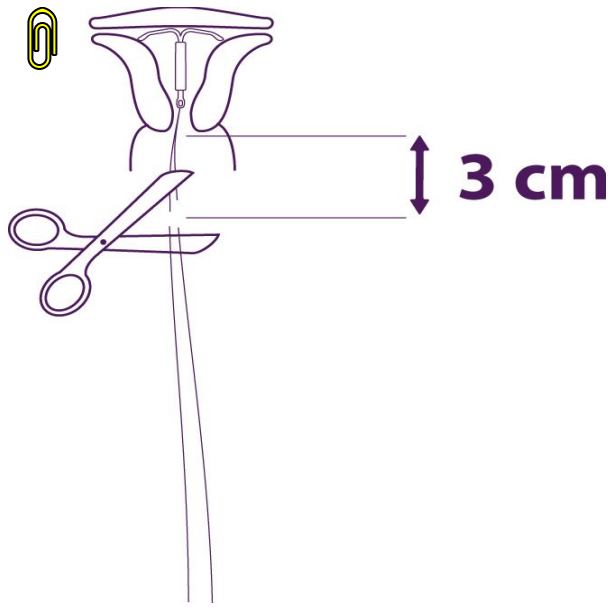


Libérer le DIU du tube dans la cavité utérine

Sans déplacer le poussoir, tirer le tube d'insertion vers le bas jusqu'à l'anneau du poussoir.

Une légère résistance marque le passage du renflement du poussoir. Il faut cependant tirer le tube vers le bas jusqu'à l'anneau du poussoir.

Levosert est alors complètement libéré du tube d'insertion.



Retirer successivement les composants de l'inserteur et couper les fils

Retirer successivement d'abord le poussoir, ensuite le tube d'insertion.
Couper les fils à environ 3 cm du col de l'utérus.

Informations importantes à prendre en compte pendant ou après l'insertion

En cas d'insertion difficile et/ou de douleur exceptionnelle ou de saignement pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être réalisés immédiatement pour exclure une perforation du corps ou du col de l'utérus. Si nécessaire, retirez le système et insérez un nouveau système stérile. Veuillez signaler à notre département de pharmacovigilance tout cas de perforation utérine ou de difficultés d'insertion : drugsafety-belu@ceres-pharma.com ou +32 (0)9 296 47 88.

Après l'insertion, les femmes doivent être réexaminées après 4 à 6 semaines pour vérifier les fils et pour s'assurer que le dispositif est bien positionné. Un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) peut ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle, et une échographie peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

Retrait/Remplacement

Levosert se retire en tirant doucement sur les fils avec la pince. Si les fils ne sont pas visibles et que le dispositif est dans la cavité utérine, il peut être enlevé en utilisant un tenaculum étroit (pince de Cicéron). Ceci peut nécessiter une dilatation du canal cervical.

Après le retrait de Levosert, le système doit être inspecté afin de vérifier qu'il est intact. Lors de retraits difficiles, on a rapporté des cas isolés où le cylindre contenant l'hormone a glissé par-dessus les bras horizontaux, les cachant à l'intérieur du cylindre. Cette situation ne requiert pas d'intervention ultérieure s'il est certain que le SIU est complet. Normalement, les extrémités renflées des bras horizontaux empêchent un détachement complet du cylindre de l'armature en T.

Poursuite de la contraception après le retrait

Si une femme veut continuer à utiliser la même méthode, un nouveau dispositif peut être mis en place directement après le retrait. Dans ce cas aucune protection contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Si une femme ne souhaite pas continuer à utiliser la même méthode mais qu'une grossesse n'est pas souhaitée, le système doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel à condition que la femme ait des règles régulières. Afin d'assurer une contraception continue, une contraception barrière doit être utilisée (telle que les préservatifs) et débutée au moins 7 jours avant le retrait. Après le retrait, la nouvelle contraception doit être commencée immédiatement (suivre les instructions d'utilisation de la nouvelle méthode contraceptive).

4.3 Contre-indications

- Grossesse connue ou suspectée
- Maladie inflammatoire pelvienne actuelle ou récurrente
- Cervicite
- Infection génitale actuelle
- Endométrite postpartum
- Avortement infecté au cours des trois derniers mois
- Pathologies associées à une susceptibilité accrue aux infections
- Dysplasie cervicale
- Affection maligne utérine ou cervicale suspectée ou confirmée
- Tumeur hépatique ou autre maladie hépatique aiguë ou sévère
- Anomalie congénitale ou acquise de l'utérus, notamment des fibromes s'ils déforment la cavité utérine
- Saignement génital anormal non diagnostiqué
- Maladie artérielle sévère active ou antérieure, telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde
- Présence ou suspicion d'une tumeur hormono-dépendante telle qu'un cancer du sein (voir rubrique 4.4)
- Affections malignes aiguës affectant le sang ou leucémie, sauf si en rémission
- Maladie trophoblastique récente, tant que les taux d'hCG restent élevés
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Examen médical

Avant l'insertion, il faut réaliser une anamnèse personnelle et familiale, complète. L'examen physique doit être guidé par les antécédents médicaux et par les contre-indications et les mises en garde concernant l'utilisation. Le pouls et la pression sanguine doivent être mesurés, et un examen pelvien bimanuel doit être pratiqué pour établir l'orientation de l'utérus. La patiente doit être réexaminée 4 à 12 semaines après l'insertion. Un examen échographique vaginal peut être envisagée pour vérifier la bonne position du dispositif. Si Levosert ne peut être localisé dans la cavité utérine, une expulsion ou une perforation complète doit être envisagée (voir le paragraphe « Perforation » ci-dessous) et une radiographie peut être utilisée. Puis, un examen de contrôle doit être effectué une fois par an ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué. Avant l'insertion, une grossesse doit être exclue et une infection génitale doit être traitée avec succès. Les femmes doivent être informées que Levosert ne protège pas du VIH (SIDA) ni d'autres maladies sexuellement transmissibles (veuillez-vous reporter à la rubrique ci-dessous concernant les infections pelviennes).

Les femmes doivent être encouragées à subir un dépistage cervical et mammaire approprié pour leur âge.

Situations dans lesquelles Levosert doit être utilisé avec prudence

Levosert doit être utilisé avec prudence après consultation d'un spécialiste, ou un retrait du système peut être envisagé, si l'une des affections suivantes existe ou survient pour la première fois pendant le traitement:

- Migraine avec aura
- Maux de tête inhabituellement sévères ou inhabituellement fréquents
- Jaunisse
- Nette augmentation de la tension artérielle
- Utilisation d'un traitement chronique par corticostéroïdes
- Antécédents de kystes ovariens fonctionnels symptomatiques
- Maladie artérielle sévère active ou antérieure, telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde
- Facteurs de risque sévères ou multiples pour une maladie artérielle

- Maladie artérielle thrombotique ou toute maladie embolique actuelle
- Thromboembolie veineuse aiguë.

Levosert peut être utilisé avec la prudence nécessaire chez les femmes ayant une anomalie cardiaque congénitale ou une affection des valvules, et qui sont de ce fait exposées à un risque d'endocardite infectieuse.

Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes endométriaux ou de cancer, et, dans ces cas, il y a lieu d'envisager des mesures diagnostiques.

En général, les femmes qui utilisent Levosert doivent être encouragées à arrêter de fumer.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Avertissements et précautions pour l'insertion / le retrait

Informations générales : l'insertion et le retrait peuvent être associés à une certaine douleur et à un saignement ou à des réactions vasovagales (par ex. diaphorèse, syncope, bradycardie ou crises convulsives), en particulier chez les patientes prédisposées à ces affections. En cas d'insertion difficile et/ou de douleur exceptionnelle ou de saignement pendant ou après l'insertion, un examen physique et une échographie doivent être réalisés immédiatement pour exclure une perforation du corps ou du col de l'utérus (voir également 'Perforation'). L'examen physique seul (y compris la vérification des fils) peut ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle. Envisagez l'administration d'analgésiques avant l'insertion.

La procédure peut provoquer une syncope en réaction vasovagale ou une crise convulsive chez une patiente épileptique. En cas de signes précoces de crise vasovagale, l'insertion peut devoir être abandonnée ou le système retiré. La femme doit être maintenue allongée sur le dos, la tête vers le bas et les jambes surélevées jusqu'à la position verticale si nécessaire pour rétablir le flux sanguin cérébral. Il faut maintenir les voies respiratoires dégagées ; une voie aérienne artificielle doit toujours être à portée de main. Une bradycardie persistante peut être contrôlée avec de l'atropine intraveineuse. Si de l'oxygène est disponible, il peut être administré.

Perforation : une perforation du corps ou du col de l'utérus peut se produire, le plus souvent pendant l'insertion, mais il se peut qu'elle ne soit décelée que plus tard. Elle peut être associée à une douleur sévère et à un saignement continu. Dans certains cas, le dispositif peut migrer vers l'extérieur de la cavité utérine. Si on suspecte une perforation, le système doit être enlevé dès que possible ; une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1 - 1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte SIU au lévonorgestrel et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous les deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

Tableau 1: Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares).

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion \leq 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)
Insertion $>$ 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41910 insertions)

Le risque de perforation peut être augmenté chez des femmes présentant une rétroversion fixée de l'utérus.

L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Examen médical/consultation », y compris la possibilité d'utiliser un examen échographique vaginal pour déterminer la position correcte du système 4 à 12 semaines plus tard, qui peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Infection pelvienne : les facteurs de risque connus pour la maladie inflammatoire pelvienne sont la multiplicité des partenaires sexuels, des relations sexuelles fréquentes et un jeune âge. Une infection pelvienne peut avoir des conséquences graves parce qu'elle peut altérer la fertilité et augmenter le risque de grossesse ectopique.

Pour les femmes utilisant Levosert qui présentent des signes et symptômes suggérant une infection pelvienne, des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes discrets et un traitement antibiotique approprié doit être instauré.

Il n'est pas nécessaire de retirer Levosert, à moins que les symptômes ne disparaissent pas dans les 72 heures ou à moins que la femme ne souhaite son retrait. Levosert doit être retiré si la femme souffre d'endométrite ou d'infection pelvienne récurrentes, ou si une infection aiguë est sévère.

Septicémie : Des cas d'infection grave ou de septicémie, y compris d'issue fatale, ont été signalés à la suite de l'insertion d'un SIU. Le décès étant plus probable si le traitement est retardé, il est important d'être conscient de ces infections rares mais graves. Une technique aseptique lors de l'insertion du Levosert est essentielle pour minimiser les infections graves.

Complications aboutissant à un échec

Expulsion : Dans les essais cliniques menés avec Levosert dans l'indication contraception, l'incidence des expulsions a été faible (4 % des insertions) et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins. L'expulsion partielle ou complète de Levosert peut se manifester par des saignements ou douleurs. Cependant, le système peut être expulsé de la cavité utérine sans que la femme s'en aperçoive, entraînant une perte de l'effet contraceptif. Dans la mesure où Levosert diminue le flux menstruel, l'augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

Le risque d'expulsion est augmenté chez :

- Insertions réalisées immédiatement après l'accouchement
- Les femmes ayant des antécédents de saignements menstruels abondants (y compris les femmes qui utilisent Levosert pour le traitement des saignements menstruels abondants),
- Les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion ; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC.

Les femmes doivent être conseillées sur les signes possibles d'expulsion et sur la manière de vérifier les fils de Levosert et de contacter un professionnel de santé si elles ne sentent plus les fils. Une méthode

contraceptive barrière (tel qu'un préservatif) doit être utilisée jusqu'à ce que le positionnement de [nom de marque] ait été confirmé.

En cas d'expulsion partielle, l'efficacité de Levosert peut être diminuée.

En cas d'expulsion partielle, Levosert doit être retiré. Un nouveau système peut être inséré à ce au moment du retrait, à condition que toute grossesse ait été exclue.

Fils perdus : Si, lors d'un examen de contrôle, les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col utérin, il faut d'abord exclure une grossesse. Il est possible que les fils se soient rétractés à l'intérieur de l'utérus ou du canal cervical et qu'ils puissent réapparaître lors de la menstruation suivante. Si une grossesse a été exclue, les fils peuvent généralement être localisés par un sondage prudent avec un instrument approprié. S'ils ne peuvent être trouvés, il se peut qu'ils se soient détachés ou que le système ait été expulsé, ou, rarement, que le système se retrouve hors de l'utérus après avoir perforé l'utérus. Un examen échographique vaginal peut être exécuté afin de localiser le système et une méthode de contraception alternative doit être conseillée entre-temps. Si l'examen échographique ne permet pas de localiser le système et s'il n'y a pas de preuve d'expulsion, un examen abdominal radiologique complet doit être réalisé pour exclure une localisation extra-utérine du système.

Saignements irréguliers

Saignement irrégulier : Levosert induit habituellement une réduction significative du volume sanguin menstruel dans les 3 à 6 mois de traitement. L'utilisation de Levosert peut modifier le schéma des saignements menstruels et entraîner des taches, des saignements irréguliers, des saignements abondants, une oligoménorrhée ou une aménorrhée. Les taux d'aménorrhée observés dans l'essai clinique de Levosert sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Année	1	2	3	4	5	6	7	8
Taux d'aménorrhée*	19%	27%	37%	37%	40%	40%	39%	39%

*L'aménorrhée est définie comme l'absence de saignement et/ou de spotting.

Une augmentation du flux menstruel ou un saignement inattendu peuvent être des signes d'expulsion. Si la ménorragie persiste, la femme doit être réexaminée. Une évaluation de la cavité utérine par échographie doit être réalisée. Une biopsie endométriale doit aussi être envisagée.

Comme il peut se produire un saignement irrégulier ou un spotting pendant les premiers mois de traitement chez les femmes en préménopause, il est recommandé d'exclure une pathologie endométriale avant l'insertion de Levosert.

Quand faut-il vérifier l'existence d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer : La possibilité d'une grossesse doit être envisagée s'il ne se produit pas de menstruation dans les 6 semaines qui suivent le début des règles précédentes, et une expulsion doit être exclue. Il n'est pas nécessaire de répéter le test de grossesse chez les sujets aménorrhéiques, à moins que cela ne soit indiqué par d'autres symptômes.

Conseil de révision du traitement pour ménorragie : Levosert induit habituellement une réduction significative du volume sanguin menstruel dans les 3 à 6 mois de traitement. Si on n'obtient pas une réduction significative de la perte de sang dans ces délais, des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Autres risques pendant l'utilisation

Grossesse ectopique : Le risque absolu de grossesse ectopique est faible chez les utilisatrices de SIU au lévonorgestrel. Cependant, lorsqu'une femme tombe enceinte alors que Levosert est en place, la probabilité relative de grossesse ectopique est augmentée. La possibilité d'une grossesse ectopique doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, en particulier en rapport avec l'absence de règles, ou si une femme aménorrhéique commence à saigner.

Dans l'étude clinique réalisée, l'incidence globale de grossesses ectopiques avec Levosert était d'environ 0,12 sur 100 années-patientes. Les femmes qui envisagent d'utiliser Levosert doivent être mises au courant des signes, symptômes et risques de grossesse ectopique. Pour les femmes qui tombent enceintes alors qu'elles utilisent Levosert, il convient d'aborder et d'évaluer la possibilité d'une grossesse ectopique.

Les femmes ayant des antécédents de grossesse ectopique, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne sont plus à risque de développer une grossesse ectopique. Le risque de grossesse ectopique chez les femmes ayant des antécédents de grossesse ectopique et utilisant Levosert est inconnu. La possibilité d'une grossesse ectopique doit être envisagée en cas de douleurs dans le bas-ventre, surtout si elles sont associées à une absence de règles ou si une femme aménorrhéique présente des saignements. Une grossesse ectopique peut nécessiter une intervention chirurgicale et entraîner une perte de la fertilité.

Kystes ovariens : des cycles ovulatoires avec rupture folliculaire se produisent habituellement chez les femmes en âge de procréer. L'atresie du follicule est parfois retardée et la folliculogenèse peut continuer. Ces follicules augmentés de volume ne peuvent se distinguer cliniquement des kystes ovariens. Les données d'études cliniques suggèrent que des kystes ovariens ont été rapportés comme réaction indésirable chez environ 4,7 % des femmes utilisant Levosert; toutefois, certaines études publiées ont fait état d'une incidence plus élevée de kystes ovariens (peut-être influencée par des facteurs comme la fréquence et les critères d'échographie, et la population de patientes). La plupart de ces follicules sont asymptomatiques, bien que certains puissent s'accompagner d'une douleur pelvienne ou d'une dyspareunie.

Dans la plupart des cas, les kystes ovariens disparaissent spontanément au cours de deux à trois mois d'observation. Si tel n'est pas le cas, il est recommandé de poursuivre une surveillance par échographie et d'autres mesures diagnostiques/thérapeutiques. Une intervention chirurgicale peut être requise dans de rares cas.

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté l'existence d'un risque relatif légèrement augmenté (RR = 1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC), principalement en cas d'utilisation de préparations œstroprogestatives. Ce risque plus élevé disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de diagnostics de cancer du sein en excès chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le risque de diagnostic de cancer du sein chez les utilisatrices de méthodes contraceptives uniquement à base d'un progestatif (POP, implants et injectables), y compris Levosert, est potentiellement du même ordre de grandeur que celui associé aux COC. Un certain nombre d'études observationnelles ont examiné le risque de diagnostic du cancer du sein chez les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel, principalement en comparaison avec le risque chez les personnes qui n'utilisaient pas de contraceptifs hormonaux ou celles qui n'utilisaient pas de DIU au lévonorgestrel. Bien que certaines de ces études aient suggéré un risque relatif légèrement accru chez les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel, d'autres ne l'ont pas observé, et les preuves disponibles sont globalement moins concluantes que pour les COC.

Information générale

Tolérance au glucose : le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et les taux de glucose dans le sang doivent être surveillés chez les utilisatrices diabétiques de Levosert.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des progestatifs peut augmenter suite à l'administration concomitante de substances connues pour induire des enzymes métabolisant le médicament, en particulier des enzymes du cytochrome

P450 telles que des anticonvulsivants (par ex. phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine) et des anti-infectieux (par ex. griséofulvine, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz).

Aucune étude d'interaction concernant l'influence de ces médicaments sur l'efficacité de Levosert n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : L'utilisation de Levosert est contre-indiquée lorsqu'une grossesse existante ou suspectée (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse avec Levosert, le système doit être retiré dès que possible car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. Le retrait de Levosert ou l'exploration de l'utérus peuvent également provoquer un avortement. Une grossesse extra-utérine doit être exclue. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée des risques et des conséquences possibles d'une naissance prématurée pour le nourrisson. Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Il convient de demander à la patiente de signaler tout symptôme évocateur de complications gestationnelles, tel que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

De plus, un risque accru d'effets virilisants chez un fœtus féminin en raison de l'exposition intra-utérine au lévonorgestrel ne peut être exclu. Des cas isolés de virilisation des organes génitaux externes des fœtus féminins ont été rapportés à la suite d'une exposition locale au lévonorgestrel avec un système intra-utérin au lévonorgestrel maintenu en place pendant la grossesse.

Allaitement : le lévonorgestrel est excrété en très faibles quantités dans le lait maternel après utilisation de SIU au lévonorgestrel. Aucun risque n'étant attendu pour l'enfant, l'allaitement peut se poursuivre pendant l'utilisation de Levosert.

Un saignement utérin a rarement été rapporté chez des femmes utilisant un SIU au lévonorgestrel pendant l'allaitement.

Fertilité : l'utilisation d'un SIU au lévonorgestrel n'influence pas l'évolution de la fertilité féminine après le retrait du SIU.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Levosert n'a pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont plus fréquents pendant les premiers mois qui suivent l'insertion, et ils disparaissent lors d'une utilisation prolongée.

Les effets indésirables très fréquents (se produisant chez plus de 10 % des utilisatrices) incluent les saignements utérins/vaginaux, notamment le spotting, l'oligoménorrhée, l'aménorrhée (voir rubrique 5.1) et des kystes ovariens bénins.

La fréquence des kystes ovariens bénins dépend de la méthode diagnostique utilisée et, dans les études cliniques, on a diagnostiqué des follicules augmentés de volume chez 12 % des sujets utilisant un SIU au lévonorgestrel. La plupart des follicules sont asymptomatiques et disparaissent dans les trois mois.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC MedDRA).

Système d'organes	Effets indésirables			
	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥ 1/100 à <	Peu fréquents ≥ 1/1000 à <1/100	Rares ≥ 1/10000 à

		1/10		<1/1000
Infections et infestations	Infections vaginales bactériennes, infections mycosiques vulvo-vaginales			
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilité, notamment éruption cutanée, urticaire et angio-œdème
Affections psychiatriques		Humeur dépressive Nervosité Diminution de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Présyncope Syncope		
Affections gastro-intestinales	Douleur/gêne abdominale	Nausées Distension abdominale Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné		Alopécie Hirsutisme Prurit Eczéma Chloasma/hyperpigmentation cutanée	Éruption cutanée Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dorsales		
Grossesse, puerpérium et affections périnatales			Grossesse ectopique	
Affections des organes reproducteurs et du sein	Saignements utérins/vaginaux, notamment spotting, oligoménorrhée, aménorrhée Sensibilité des seins/ Douleur mammaire	Douleur/gêne pelvienne Dysménorrhée Écoulement vaginal Vulvo-vaginite Kystes ovariens Dyspareunie Spasmes utérins	Maladie inflammatoire pelvienne Endométrite Cervicite Test de Papanicolaou normal, classe II	Perforation utérine*

Système d'organes	Effets indésirables			
	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000 à <1/100	Rares ≥ 1/10000 à <1/1000
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Saignement interventionnel	Expulsion du dispositif intra-utérin contraceptif Douleur interventionnelle	Œdème	
Affections vasculaires		Sensations vertigineuses		
Investigations		Augmentation du poids		

* Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement (voir la rubrique 4.4).

Des cas de septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) ont été rapportés après l'insertion d'un DIU (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'une femme tombe enceinte alors que Levosert est en place, le risque relatif de grossesse ectopique est augmenté (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Fertilité, grossesse et allaitement').

En outre, des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des utilisatrices de SIU au lévonorgestrel (fréquence indéterminée, voir rubrique 4.4).

Lors d'un vaste essai clinique multicentrique ouvert sur les contraceptifs, 20,1 % des utilisatrices de Levosert ont interrompu prématurément leur traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les participantes comme motif d'arrêt étaient l'expulsion (4,1 %), les troubles hémorragiques (2,5 %), l'acné (1,4 %), la dysménorrhée (1,0 %), l'augmentation de poids (1,0 %), les sautes d'humeur (0,8 %), les spasmes utérins (0,7 %), la dyspareunie (0,6 %) et les douleurs pelviennes (0,6 %). Deux participantes ont interrompu l'essai clinique pour cause de salpingite et une pour cause d'endométrite. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les participantes comme motif d'abandon au cours de la première année d'utilisation ont été l'expulsion (2,9 %) et l'acné (0,7 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

En Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance :Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

En Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : contraceptifs intra-utérins, DIU en plastique avec progestatif. Code ATC: G02BA03

Mécanisme d'action

Le lévonorgestrel est un progestatif utilisé en gynécologie de différentes manières: comme composant progestatif dans les contraceptifs oraux, en hormonothérapie substitutive ou seul en contraception dans les mini-pilules et dans les implants sous-dermiques. Le lévonorgestrel peut également être administré directement dans la cavité utérine comme SIU. Cela permet une très faible posologie quotidienne, l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible.

Le mécanisme d'action contraceptif du SIU au lévonorgestrel est principalement basé sur des effets hormonaux induisant les modifications suivantes:

- Prévention de la prolifération de l'endomètre
- Épaississement du mucus cervical inhibant ainsi le passage du sperme
- Suppression de l'ovulation chez certaines femmes.

On s'attendrait également à ce que la présence physique du système dans l'utérus apporte une petite contribution à son effet contraceptif.

Dans le cas de saignements menstruels importants, la prévention de la prolifération de l'endomètre est le mécanisme d'action probable du SIU au lévonorgestrel pour diminuer les pertes de sang.

Efficacité clinique

Essai sur la contraception

Lorsqu'il est placé selon les instructions d'insertion, Levosert offre une protection contraceptive. L'efficacité contraceptive de Levosert a été étudiée lors d'un vaste essai clinique. Le taux de grossesse calculé comme l'indice de Pearl (IP) chez les participantes âgées de 16 à 35 ans (inclus) a été le principal critère d'efficacité utilisé pour évaluer la fiabilité de la contraception. L'IP a été calculé sur la base de cycles d'exposition équivalents à 28 jours ; les cycles évaluables excluaient ceux pour lesquels une contraception d'appoint avait été utilisée, à moins qu'une grossesse ne soit survenue au cours de ce cycle. L'IP de l'année 1 était basé sur deux grossesses et le taux de grossesse cumulé sur 8 ans a été calculé par la méthode des tables de mortalité, sur la base d'un total de onze grossesses survenues après le début du traitement et dans les 7 jours suivant le retrait ou l'expulsion de Levosert. Le tableau ci-dessous montre l'IP annuel pour chacune des huit années et les taux de grossesse cumulés calculés par la méthode des tables de survie pour les années 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. Pour les années 7 et 8, les participantes âgées de plus de 39 ans au début de l'année d'étude ont été exclues de l'analyse de l'efficacité.

Tableau 3 Efficacité contraceptive : Taux de grossesse

Levosert Essai clinique	Nombre de cycles d'exposition de 28 jours Par année	Année par année Indice de Pearl Taux de grossesse (IC à 95 %)	Cycles d'exposition cumulés de 28 jours	Année cumulée Table de mortalité Taux de grossesse (IC À 95 %)
Année 1	17175	0,15 (0,02; 0,55)	17175	0,14 (0,04; 0,57)
Année 2	14205	0,37 (0,10; 0,94)	31380	0,50 (0,22; 1,10)

Année 3	11760	0,11 (0,00; 0,62)	43140	0,60 (0,29; 1,27)
Année 4	9891	0,13 (0,00; 0,73)	53031	0,73 (0,36; 1,48)
Année 5	8337	0,16 (0,00; 0,87)	61368	0,89 (0,45; 1,74)
Année 6	6916	0,00 (0,00; 0,69)	68284	0,89 (0,45; 1,74)
Année 7*	5280	0,49 (0,06; 1,78)	73564	1,37 (0,71; 2,62)
Année 8*	3657	0,00 (0,00; 1,31)	77221	1,37 (0,71; 2,62)

*Exclut les participantes âgées de plus de 39 ans au début de l'année concernée.

Saignements menstruels importants

Dans l'essai clinique portant sur les femmes présentant des saignements menstruels importants (≥ 80 ml par cycle menstruel), Levosert a permis une diminution significative des saignements menstruels dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement. Le volume de saignement menstruel a diminué de 88 % chez les femmes présentant des saignements menstruels importants au terme de trois mois d'utilisation, et une diminution de 82 % a été maintenue pendant toute la durée de l'étude (12 mois), 15 % d'entre elles étant devenues aménorrhéiques au terme de la première année, et 29 % au terme de la troisième année. Des saignements menstruels importants dus à des fibromes sous-muqueux pourraient répondre moins favorablement. Une diminution des saignements favorise une hausse de l'hémoglobine sanguine chez les patientes présentant des saignements menstruels importants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le taux initial de libération *in vivo* de 20,4 $\mu\text{g}/\text{jour}$ de lévonorgestrel avec Levosert diminue à 17,7 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pendant la première année, 15,3 $\mu\text{g}/\text{jour}$ la deuxième année, 13,3 $\mu\text{g}/\text{jour}$ la troisième année, 11,5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ la quatrième année, 10,0 $\mu\text{g}/\text{jour}$ la cinquième année, 8,7 la sixième année, 7,5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ la septième année et 6,5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pendant la huitième année. Le lévonorgestrel est directement administré dans la cavité utérine avec de faibles concentrations plasmatiques (310 ± 140 pg/ml après insertion et 88 ± 37 pg/ml au bout de 8 ans), ce qui n'entraîne que des effets systémiques mineurs.

La pharmacocinétique du lévonorgestrel proprement dit a été largement étudiée et rapportée dans la littérature. Une demi-vie de 20 heures est considérée comme la meilleure estimation, bien que certaines études aient rapporté des valeurs aussi courtes que 9 heures et d'autres, aussi longues que 80 heures. Une autre conclusion importante, bien que conforme à l'expérience acquise avec d'autres stéroïdes synthétiques, consiste en des différences marquées des taux de clairance métabolique entre les individus, même lors d'une administration intraveineuse. Le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines (principalement à la sex hormone binding globulin [SHBG]) et largement métabolisé en un grand nombre de métabolites inactifs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme autre que l'information déjà reprise dans d'autres rubriques du RCP. Ces données sont basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène et toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Réservoir en polydiméthylsiloxane (PDMS)
Membrane de polydiméthylsiloxane (PDMS)
Armature en T en polyéthylène avec 20 à 24 % de sulfate de baryum
Fil en polypropylène
Bleu de phtalocyanine de cuivre

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

60 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le SIU Levosert est emballé individuellement dans un sachet pelable. Les sachets pelables sont faits de 2 feuillets:

1. PerfecFlex[®] (transparent à base de polyester non filmogène avec CPT comme film d'étanchéité)
2. Tyvek[®] 1073B (fibre de polyéthylène)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme la technique d'insertion est différente de celle des dispositifs intra-utérins, il faut particulièrement mettre l'accent sur la formation à la technique correcte d'insertion. Des instructions spéciales pour l'insertion se trouvent dans l'emballage.

Levosert est livré dans un emballage stérile qui ne doit pas être ouvert avant l'insertion. Chaque système doit être manipulé de manière aseptique. Si le scellage de l'enveloppe stérile est rompu, le système qui se trouve à l'intérieur doit être éliminé conformément aux directives locales pour le traitement des déchets biodangereux. De même, un Levosert retiré et un inserteur doivent être éliminés de cette manière. L'emballage extérieur en carton et l'emballage intérieur peuvent être traités comme déchets ménagers.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE446586
LU2014060143 – LU0750479(1x)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/01/2014
Date de dernier renouvellement : 09/07/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026