

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levosert 20 microgram/24 uur afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is levonorgestrel.

Het afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik bevat 52 mg levonorgestrel. De initiële afgifte van levonorgestrel bedraagt ongeveer 20 microgram per dag en daalt progressief tot ongeveer 6,58 microgram per dag na 8 jaar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Levonorgestrel afleveringsysteem 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. Levosert 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

Levosert is werkzaam gedurende acht jaar in de indicatie anticonceptie en gedurende vijf jaar in de indicatie zwaar menstrueel bloedverlies. Daarom moet het na 8 jaar gebruik bij anticonceptie en na 5 jaar gebruik bij zwaar menstrueel bloedverlies worden verwijderd.

Insertie

Het wordt aanbevolen dat Levosert alleen wordt geplaatst door zorgverleners die ervaring hebben met het inbrengen van een levonorgestrel IUS en/of die voldoende training hebben gevolgd voor het inbrengen van een levonorgestrel IUS.

Voor de insertie moet de patiënte worden ingelicht over de werkzaamheid, de risico's en de bijwerkingen van Levosert. De patiënt moet zorgvuldig onderzocht zijn om eventuele contra-indicaties voor het inbrengen van een IUS te detecteren. Er moet een gynaecologisch onderzoek worden uitgevoerd met inbegrip van een onderzoek van de borsten en uitsluiting van een zwangerschap. 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 u dit product gebruikt. Levosert is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptiemiddel (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder ‘Medisch onderzoek’). De patiënte moet zes weken na de insertie opnieuw worden onderzocht en daarna eenmaal per jaar of vaker indien klinisch geïndiceerd.

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

Starten met Levosert	<p>Levosert moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Levosert vanaf het inbrengen bescherming tegen zwangerschap en is er geen aanvullende anticonceptie nodig.</p> <p>Als inbrenging binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Levosert 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 op betrouwbare wijze gegarandeerd. Daarom moet een barrièremethode worden gebruikt of moet de patiënte zich de volgende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap om zwangerschap te voorkomen.</p>
Postpartum insertie	<p>In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Levosert):</p> <p>Om het risico op perforatie te verkleinen, moeten postpartum-inserties worden uitgesteld tot volledige involutie van de baarmoeder, maar niet eerder dan 6 weken na de bevalling of abortus/miskraam in het tweede trimester. 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 heeft, moeten een infectie of andere oorzaken worden uitgesloten voor de insertie.</p>
Insertie na abortus in het eerste trimester	Levosert kan direct na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig
Levosert vervangen	Levosert 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)	<p>Levosert kan direct worden ingebracht als redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is.</p> <p>Behoeft aan 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.</p>

Levosert is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 16 jaar. Er is geen relevante aanwijzing voor het gebruik van Levosert vóór de menarche.

Geriatrisch gebruik

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

Instructies voor gebruik en manipulatie

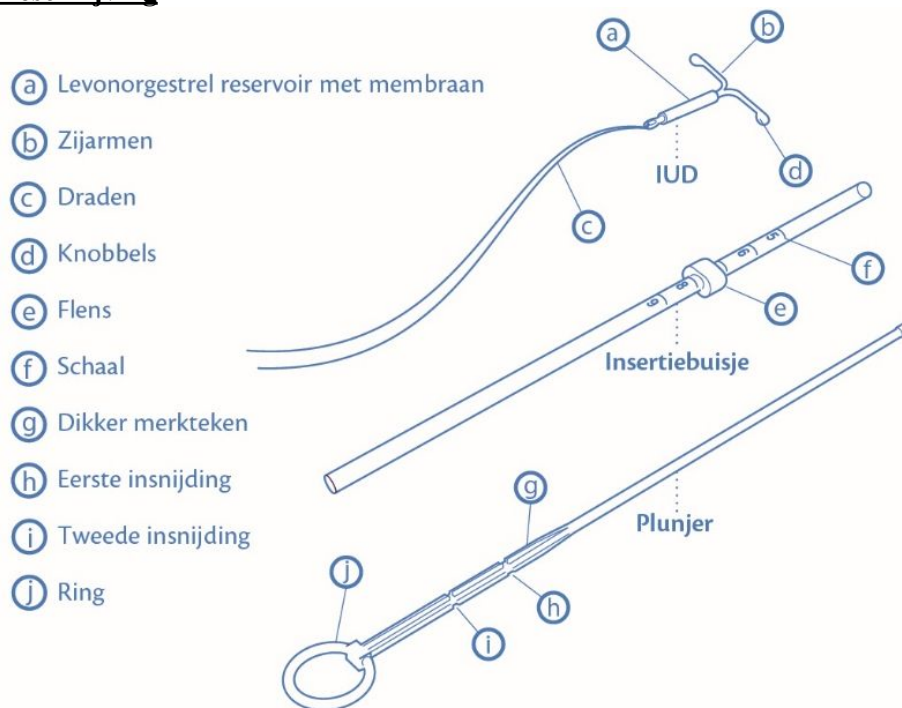
Levosert wordt geleverd in een steriele verpakking, die pas mag worden geopend op het ogenblik van de insertie. Het blootgelegde product moet in aseptische omstandigheden worden gemanipuleerd. Als de verzegeling van de steriele verpakking verbroken is, moet het product worden weggegooid (zie rubriek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

- Levosert 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.
- Levosert 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.

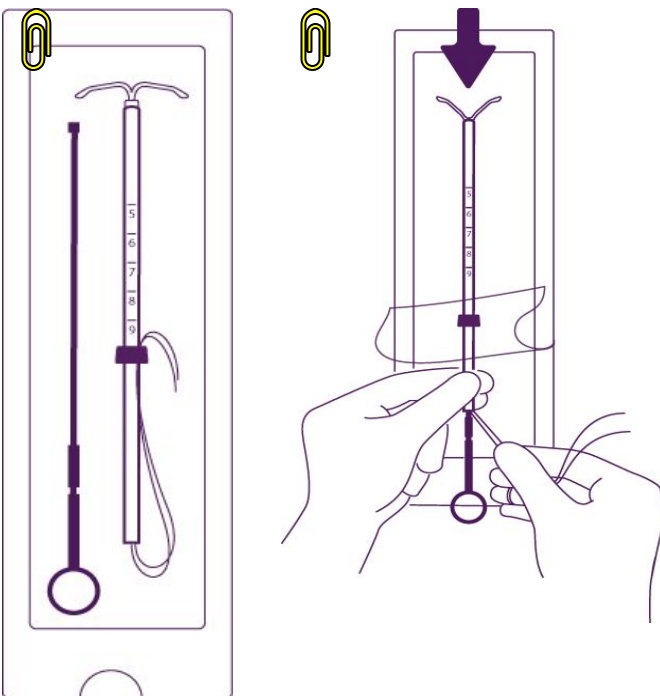
Beschrijving



Voorwaarden voor gebruik

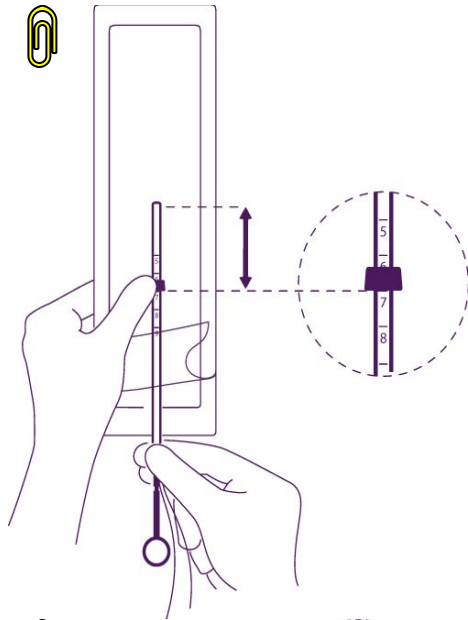
1. Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd wordt Levosert ingebracht binnen zeven dagen na het begin van de menstruatie. Het kan op elk moment tijdens de cyclus worden vervangen door een nieuw systeem.
2. Het wordt aanbevolen om Levosert alleen te laten plaatsen door zorgverleners die voldoende zijn opgeleid en de instructies zorgvuldig hebben gelezen voor plaatsing van Levosert.
3. Levosert 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 Levosert uit te sluiten (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek').
5. Plaats een speculum, gebruik een geschikte antiseptische oplossing om de vagina en de baarmoederhals te reinigen.
6. Neem de baarmoederhals vast met een tenaculumforceps en pas lichte tractie toe om het cervicale kanaal en de baarmoederhalte op één lijn te brengen.
7. Gebruik een cervixdilator als de baarmoederhals vernauwd is. Niet forceren om weerstand te overwinnen.
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



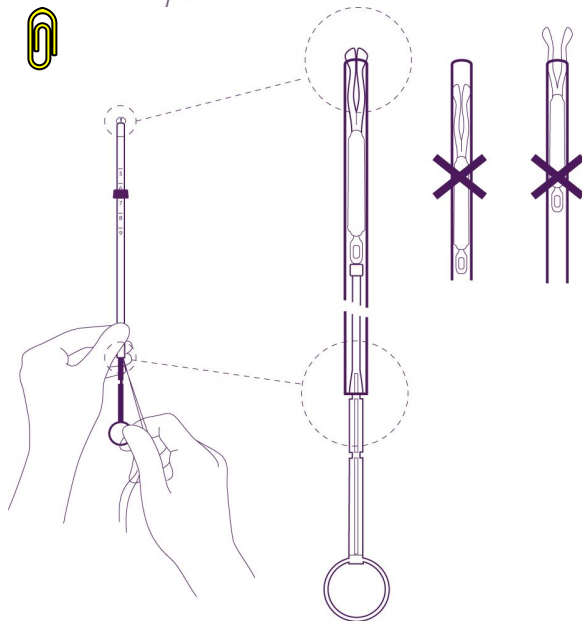
Steek de plunjer en het IUD in het insertiebuisje

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

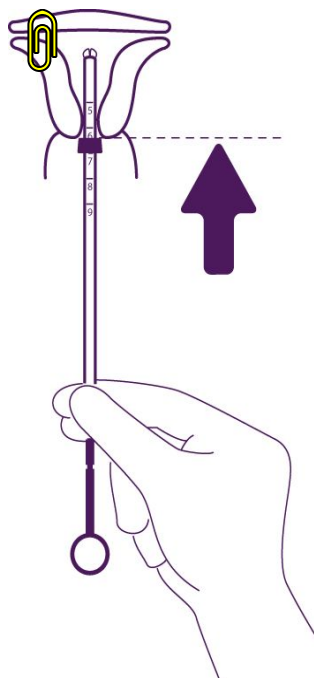
Plaats de blauwe flens zo dat de onderrand van de flens de waarde aangeeft die bij hysterosmetrie werd gemeten. De platte kanten van de flens moeten altijd evenwijdig zijn met de armen. Dan kunnen de armen correct opengaan in de baarmoederholte.



Pas de positie van het IUD in het insertiebuisje aan

Houd de plunjer stevig vast terwijl u aan de draden trekt en beweeg het busje 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 busje moet zich bevinden ter hoogte van de eerste inkeping op de plunjer (zie zoom 2). Als het busje niet is afgelijnd met de eerste inkeping op de plunjer, moet u harder aan de draden trekken.

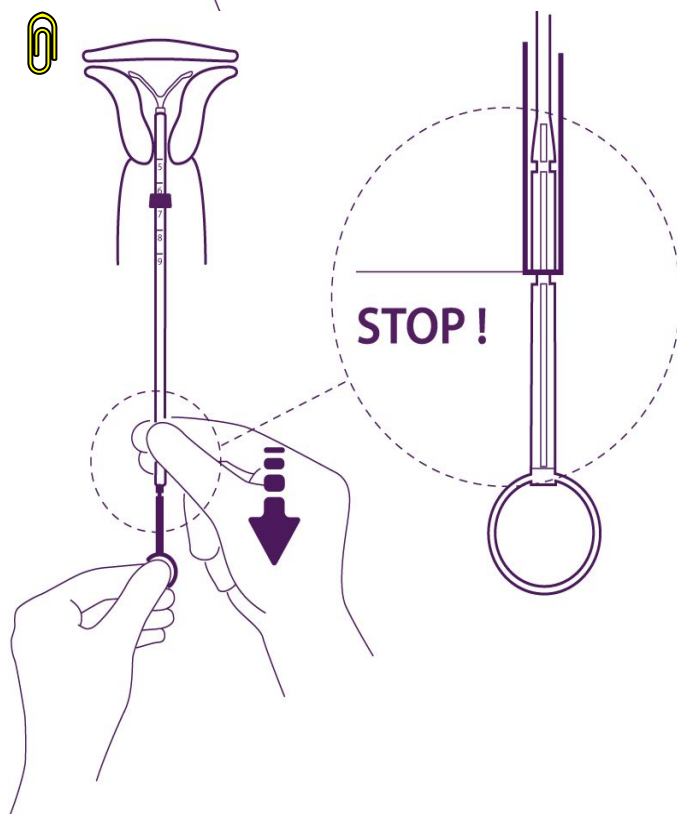
Insertie



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

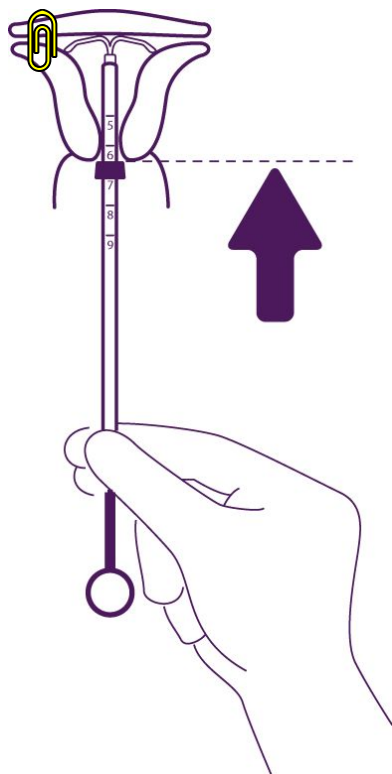
Neem het hele hulpmiddel uit de blisterverpakking. Houd daarbij de plunjer en het buisje goed samen vast op de juist ingestelde positie.

Steek het geheel in het baarmoederhalskanaal tot de blauwe flens in contact komt met de cervix.



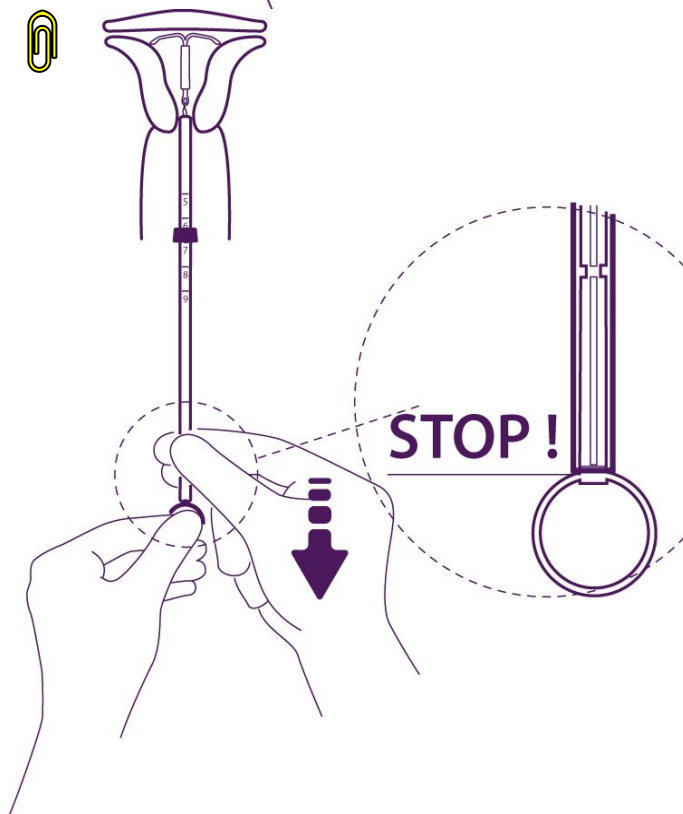
Laat de armen van het spiraaltje los

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.



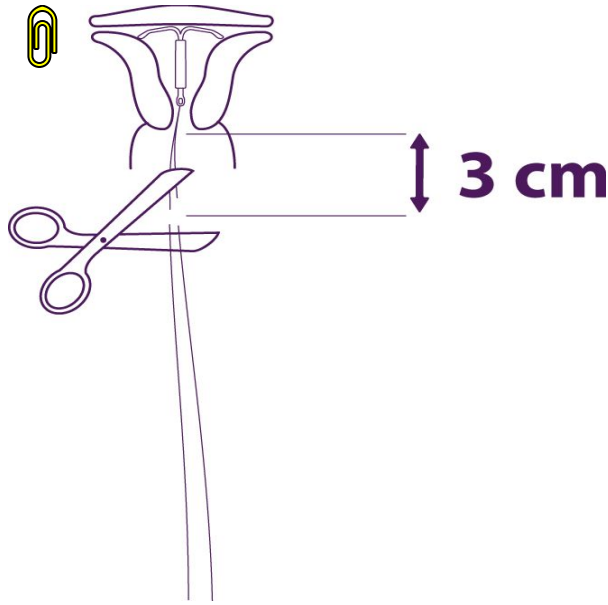
Duw het IUD tegen de fundus

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. Levosert is dan correct in de baarmoederholte geplaatst.



Maak het IUD vrij uit het buisje 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 buisje toch naar beneden naar de ring van de plunjer toe. Levosert 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: DrugSafety-belu@ceres-pharma.com of +32 (0)9 296 47 88.

Na de insertie, moeten vrouwen 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 mogelijks niet voldoende om een gedeeltelijke perforatie uit te sluiten en echografie kan worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Verwijderen/vervangen

Levosert 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 (Cicéron-klem). Daarvoor kan het nodig zijn om het baarmoederhalskanaal te verwijden.

Na verwijdering van Levosert moet het systeem worden gecontroleerd om na te gaan of het intact is. 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 een 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 een 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 nog 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
- Huidige of recidiverende pelviperitonitis
- Cervicitis
- Huidige genitale infectie
- Postpartale endometritis
- Geïnfecteerde abortus tijdens de afgelopen drie maanden
- Aandoeningen geassocieerd met toenemende gevoeligheid voor infecties
- 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek

Voor insertie moet een volledige anamnese van de persoonlijke en familiale antecedenten worden afgenomen. Het lichamelijke onderzoek moet worden geleid door de medische voorgeschiedenis en 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 te bepalen. Als Levosert niet in de baarmoederholte kan worden gelokaliseerd, moet expulsie of volledige perforatie worden overwogen (zie paragraaf "perforatie" hieronder) en kan een röntgenfoto worden gebruikt. Daarna moet er eenmaal per jaar, of vaker indien klinisch geïndiceerd, een controle-onderzoek worden uitgevoerd. Voor insertie moet een zwangerschap worden uitgesloten en moet een genitale infectie met succes worden behandeld. Vrouwen moeten weten dat Levosert 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 Levosert

Levosert mag met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt na een visite 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
- Gemarkeerde verhoging van bloeddruk
- Gebruik van chronische corticosteroïdebehandeling
- Voorgeschiedenis van symptomatische, functionele eierstokcysten

- Actieve of vroegere ernstige arteriële ziekte zoals CVA of myocardinfarct
- Ernstige of multipele risicofactoren voor arterieel lijden
- Ziekte door arteriële trombose of embolie
- Acute veneuze trombo-embolie.

Levosert 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 Levosert 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 aan het inbrengen.

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 hulpmiddel zich naar buiten de baarmoeder verplaatsen. 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-gebruiksters (N = 61.448 vrouwen), was de incidentie van perforatie 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 inserties in het gehele studiecohort; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 inserties in het levonorgestrel IUS-cohort en 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 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 dat ingebracht werd.

Tabel 1: Incidentie van perforatie per 1000 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 \leq 36 weken na de bevalling	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6.047 inserties)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5.927 inserties)
Insertie $>$ 36 weken na de bevalling	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 inserties)	0,7 (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”, inclusief de overweging om 4 tot 12 weken daarna een vaginaal echografisch onderzoek te gebruiken om de juiste positie van het systeem vast te stellen, met de mogelijkheid tot aanpassing indien dit klinisch geïndiceerd is bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

Bekkeninfectie: Bekende risicofactoren voor pelviperitonitis zijn multipale 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 Levosert gebruiken en symptomen en tekenen vertonen die wijzen op een bekkeninfectie, is bacteriologisch onderzoek aangewezen en wordt monitoring aanbevolen zelfs bij discrete symptomen, en moeten geschikte antibiotica worden gestart.

Levosert hoeft niet te worden verwijderd tenzij de symptomen niet verdwijnen binnen 72 uur of tenzij de vrouw wenst dat Levosert wordt verwijderd. Levosert moet worden verwijderd als de vrouw een recidiverende endometritis of bekkeninfectie vertoont of een ernstige acute infectie.

Sepsis: Gevallen van ernstige infectie of sepsis, inclusief fatale afloop, zijn gemeld na het inbrengen van een IUS. Omdat de kans op overlijden groter is als de behandeling wordt uitgesteld, is het belangrijk om op de hoogte te zijn van deze zeldzame maar ernstige infecties. Een aseptische techniek tijdens het inbrengen van Levosert is essentieel om ernstige infecties tot een minimum te beperken.

Complicaties die leiden tot mislukking

Expulsie: In klinische onderzoeken met Levosert 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 gedeeltelijke of volledige expulsie van Levosert 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 Levosert 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

- Inserties direct na de bevalling
- Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies (waaronder vrouwen die Levosert 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 Levosert te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van Levosert is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Levosert doen afnemen.

Een partieel uitgestoten Levosert 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 peilen 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 opgesteld 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 de het abdomen worden uitgevoerd om een IUS dat zich buiten de baarmoeder bevindt, uit te sluiten.

Onregelmatige bloedingen

Onregelmatige bloeding: Levosert vermindert het menstruele bloedverlies gewoonlijk significant binnen 3 tot 6 maanden behandeling. Gebruik van Levosert kan het menstruatiebloedingspatroon veranderen en kan leiden tot spotting, onregelmatige bloedingen, hevige bloedingen, oligomenorroe of amenorroe. De amenorroe waargenomen in de Levosert klinische studie wordt getoond in de tabel hieronder.

Jaar	1	2	3	4	5	6	7	8
Amenorroe*	19%	27%	37%	37%	40%	40%	39%	39%

*Amenorroe gedefinieerd als geen bloeding en/of spotting

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 Levosert.

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 6 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: Levosert 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 Levosert 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 Levosert ongeveer 0,12 per 100 vrouwenjaren. Vrouwen die Levosert overwegen, dienen te worden geadviseerd over de tekenen, symptomen en risico's van ectopische zwangerschap. Voor vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van Levosert 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 Levosert 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 4,7% van de vrouwen die Levosert 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 heelkundige 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 Levosert, is mogelijk van dezelfde grootteorde als bij gebruik van COC's. De gegevens over anticonceptiva die alleen progestagenen bevatten, zijn evenwel gebaseerd op een veel kleiner aantal gebruiksters en zijn dus minder conclusief dan voor COC'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 Levosert 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, specifiek gezegd cytochroom P450-enzymen, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine) en anti-infectiva (bijv. griseofulvine, rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Het gebruik van Levosert is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap of bij vermoeden van zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Levosert 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 Levosert 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 wijzen op complicaties van de zwangerschap, 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 levonorgestrelspiraaltje. Aangezien er geen risico voor het kind te verwachten is, mag borstvoeding worden voortgezet tijdens gebruik van Levosert.

Een baarmoederbloeding werd zelden gerapporteerd bij vrouwen die een levonorgestrelspiraaltje 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

Levosert 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.

De onderstaande tabel rapporteert bijwerkingen per MedDRA-systeemorgaanklasse (MedDRA SOC's).

Orgaansysteem	Bijwerkingen			
	Ze er va ak ≥ 1/10	Va ak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zel den ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Infecties en infestaties	Vaginale bacteriële infecties, vulvovaginale			

Orgaansysteem	Bijwerkingen			
	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
	mycotische infecties			
Immuunsysteemstoornissen				Overgevoeligheid, inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem
Psychiatrische stoornissen		Depressief gevoel Zenuwachtigheid Verminderde libido		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Presyncope Syncope		
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn/-ongemak	Misselijkheid Buikzwellings Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne		Haarverlies Hirsutisme Pruritus Eczeem Melasma/hyperpigmentatie van de huid	Huiduitslag Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn		
Zwangerschap, puerperium en perinatale aandoeningen			Ectopische zwangerschap	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Baarmoeder-/vaginale bloeding waaronder metrorragie, oligomenorroe, amenorroe Gevoelige borsten/ Borstpijn	Bekkenongemak/-pijn Dysmenorroe Vaginaal verlies Vulvovaginitis Eierstokcysten Dyspareunie Baarmoederspasme	Ontsteking van het kleine bekken Endometritis Cervicitis Normaal papanicolaou-uitstrijkje, klasse II	Perforatie van de baarmoeder*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding door de procedure	Uitstoten van het intra-uteriene anticonceptie hulpmiddel Pijn door de	Oedeem	

Orgaansysteem	Bijwerkingen			
	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
		procedure		
Bloedvataandoeningen		Duizeligheid		
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 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 Levosert 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).

In een groot open-label anticonceptieonderzoek met meerdere centra stopte 20,1% van de gebruikers van Levosert vroegtijdig vanwege een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die door deelnemers werden gemeld als reden om te stoppen waren expulsie (4,1%), bloedingsklachten (2,5%), acne (1,4%), dysmenorroe (1,0%), gewichtstoename (1,0%), stemmingswisselingen (0,8%), uterus spasme (0,7%), dyspareunie (0,6%) en bekkenpijn (0,6%). Twee deelnemers stopten met de klinische studie vanwege PID en één vanwege endometritis. De meest voorkomende bijwerkingen die door deelnemers werden gerapporteerd als reden voor stopzetting tijdens het eerste jaar van gebruik waren expulsie (2,9%) en acne (0,7%).

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 - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afimps.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 voorkoming van proliferatie van het endometrium het mogelijke werkingsmechanisme van hormoonspiraaltje met levonorgestrel voor het verminderen van bloedverlies.

Klinische werkzaamheid

Anticonceptie-onderzoek

Bij insertie volgens de instructies biedt Levosert contraceptieve bescherming. De contraceptieve werkzaamheid van Levosert is onderzocht in een groot klinisch onderzoek. Het zwangerschapspercentage berekend als de Pearl Index (PI) bij deelnemers van 16 tot en met 35 jaar was het primaire werkzaamheidseindpunt dat werd gebruikt om de betrouwbaarheid van het anticonceptiemiddel te beoordelen. De PI werd berekend op basis van 28-daagse equivalente blootstellingscycli; evalueerbare cycli waren exclusief cycli waarin back-upanticonceptie werd gebruikt, tenzij er in die cyclus een zwangerschap optrad. De PI voor jaar 1 was gebaseerd op twee zwangerschappen en het cumulatieve 8-jaars zwangerschapspercentage werd berekend met de sterftetafelmethode, gebaseerd op een totaal van elf zwangerschappen die optraden na het begin van de behandeling en binnen 7 dagen na verwijdering of expulsie van Levosert. De tabel hieronder toont de jaarlijkse PI voor elk van de acht jaren en de berekende cumulatieve zwangerschapscijfers voor de jaren 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 en 8. Voor jaar 7 en jaar 8 werden deelnemers die ouder waren dan 39 jaar aan het begin van het betreffende studiejaar uitgesloten van de effectiviteitsanalyse.

Tabel 3 Anticonceptieve werkzaamheid: Zwangerschapspercentages

Levosert klinische studie	Aantal blootstellingscycli van 28 dagen Per jaar	Per jaar Pearl Index Zwangerschapspercentage (95% CI)	Cumulatieve 28-daagse blootstellingscycli	Cumulatief jaar sterftetafel Zwangerschap (95% CI)
Jaar 1	17175	0,15 (0,02; 0,55)	17175	0,14 (0,04; 0,57)
Jaar 2	14205	0,37 (0,10; 0,94)	31380	0,50 (0,22; 1,10)
Jaar 3	11760	0,11 (0,00; 0,62)	43140	0,60 (0,29; 1,27)
Jaar 4	9891	0,13 (0,00; 0,73)	53031	0,73 (0,36; 1,48)
Jaar 5	8337	0,16 (0,00; 0,87)	61368	0,89 (0,45; 1,74)
Jaar 6	6916	0,00 (0,00; 0,69)	68284	0,89 (0,45; 1,74)
Jaar 7*	5280	0,49 (0,06; 1,78)	73564	1,37 (0,71; 2,62)
Jaar 8*	3657	0,00 (0,00; 1,31)	77221	1,37 (0,71; 2,62)

* Exclusief deelnemers >39 jaar aan het begin van het betreffende jaar.

Zware menstruatiebloeding

In het klinisch onderzoek ter evaluatie van vrouwen met zware menstruatiebloeding (≥ 80 ml per menstruatiecyclus) toonde Levosert binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling een aanzienlijke vermindering aan van bloedverlies bij menstruatie. De hoeveelheid 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 amenorroe vertoonde. Zware menstruatiebloeding die veroorzaakt wordt door submucosaal fibroïd 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 *in vivo* afgiftehoeveelheid van 20,4 $\mu\text{g}/\text{dag}$ levonorgestrel van Levosert vermindert tot 17,7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ in het eerste jaar, 15,3 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het tweede jaar, 13,3 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het derde jaar, 11,5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het vierde jaar, 10,0 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het vijfde jaar, 8,7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het zesde jaar, 7,5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ tijdens het zevende jaar. en 6,5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ in het achtste jaar. Levonorgestrel wordt rechtstreeks in de baarmoederholte ingebracht met lage plasmaconcentraties (310 ± 140 pg/ml na inbrenging en 88 ± 37 pg/ml na 8 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

Polydimethylsiloxaanreservoir (PDMS)
Membraan van polydimethylsiloxaan (PDMS)
T-lichaam 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

Levosert 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 een koperspiraaltje, moet speciale aandacht worden gegeven aan het aanleren van de juiste insertietechniek. In de verpakking zitten speciale instructies voor de insertie.

Levosert 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 verwijderd Levosert 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

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

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

BE446586

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 15/01/2014

Datum van laatste verlenging: 09/07/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2025