



GEDEON RICHTER

Kombinerad broschyr för sjukvårdspersonal

Detta informationsblad angående användning av **Levosert/Levosertone** (52 mg intrauterint inlägg innehållande levonorgestrel, marknadsfört av Gedeon Richter) är en del av de krav som måste uppfyllas för att minimera risken för insättningsfel på grund av oklarhet angående olika typer av intrauterina inlägg, minska risken för ektopiska graviditeter och ge information om villkor och metod för användning. Det är en obligatorisk del av godkännandet och säkerställer att hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver och sätter in Levosert/Levosertone så väl som patienter är medvetna om de speciella säkerhetskraven och agerar i enlighet därmed.

Avsnitt 1. Information angående Levosert/Levosertone

För att skilja Levosert/Levosertone från intrauterina inlägg från andra tillverkare som innehåller levonorgestrel, läs godkänd produktresumé för berörda produkter.

Indikation och användningstid:

- Levosert/Levosertone är godkänt att användas som preventivmedel i upp till 8 år
- Levosert/Levosertone har en påvisad effekt under 3 år vid indikationen menstruationsblödningar. Levosert/Levosertone bör därför avlägsnas eller ersättas efter 8 års användning, eller tidigare om kraftiga eller besvärliga menstruationsblödningar återkommer.

Levosert/Levosertone finns med 2 insättningstekniker: enhandsinsättning och tvåhandsinsättning. De två inläggenskiljer sig bara åt genom insättningen, T-ramen är i princip densamma i båda. Inlägget med enhandsinsättning (Levosertone) och tvåhandsinsättning (Levosert) har även olika namn.

Läkemedelsform och frisättningshastighet

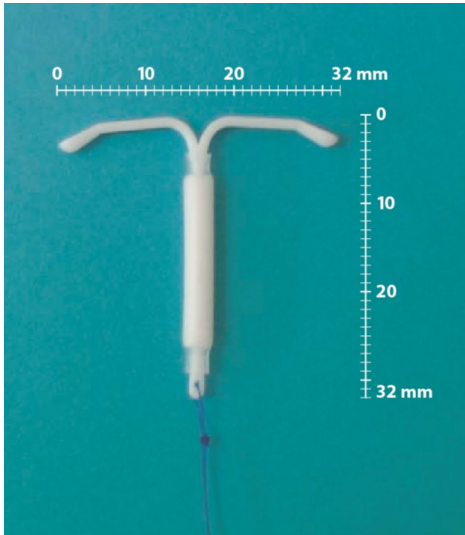
Levosert/Levosertone är ett T-format, böjbart plastinlägg som sätts in i livmoderhålan och kontinuerligt frisätter levonorgestrel (LNG). Totalt innehåll av LNG, maximal användningstid, utseende och genomsnittlig frisättningshastighet av LNG in vivo för Levosert/Levosertone sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Levosert/Levosertones egenskaper

	Levosert/Levosertone
Totalt LNG-innehåll i mg	52
Maximal användningstid (år)	8
Storleken av T-stommen (mm)	32 x 32
Insättningsrörets diameter (mm)	4,8

Silverring för enklare upptäckt vid ultraljud	nej
Färg på trådarna	blå
Initial frisättning (mikrogram/24 h)	20,4
Frisättning efter 1 år (mikrogram/24 h)	17,7
Frisättning vid slutet av användningsperioden (mikrogram/24 h)	6,5

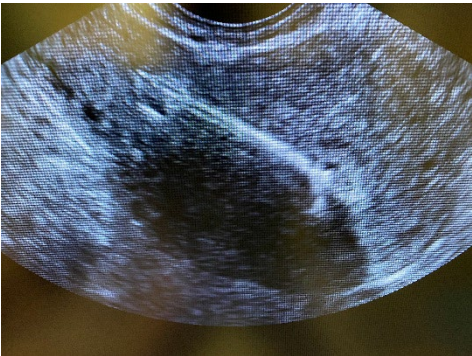
Levosert/Levosertone



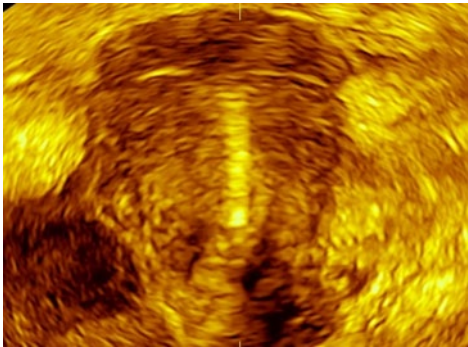
Figur 1: med skala och färg

Levosert/Levosertone på röntgen och ultraljud

T-stommen på Levosert/Levosertone innehåller röntgenkontrastmedlet bariumsulfat och är därför synlig på en röntgenbild. Utseendet på ultraljud visas i figur 2 i 2D och 3D.



Figur 2. Sagittalt plan (2D bild)



Figur 3. Koronalt plan (3D bild)

Villkor för användning, förberedelse för insättning

Levosert/Levosertone är indicerat som preventivmedel och för kraftiga menstruationsblödningar. Se tabellen nedan för tidpunkt för insättning.

Att börja med Levosert/Levosertone	- Levosert/Levosertone ska sättas in livmoderhålan inom sju dagar efter menstruationens början. I det här fallet ger Levosert/Levosertone preventivt skydd vid insättning och ingen ytterligare preventivmetod behövs. - Om insättning inom sju dagar efter menstruationens början inte är möjlig eller om kvinnan inte har regelbunden mens, kan Levosert/Levosertone sättas in när som helst under menstruationscykeln, förutsatt att sjukvårdspersonalen på ett tillförlitligt sätt kan utesluta möjligheten till tidigare befruktning. I det här fallet säkerställs dock inte ett omedelbart preventivskydd vid införandet. Därför bör en barriärmetod för prevention användas eller så måste patienten avstå från vaginalt samlag under de kommande sju dagarna för att förhindra graviditet.
Insättning postpartum	I tillägg till instruktionerna ovan (Att börja med Levosert/Levosertone); Insättningar postpartum ska skjutas upp tills livmodern har återgått till normal storlek, men insättning ska inte ske tidigare än sex veckor efter förlossningen. Om återgången av livmodern är väsentligt försenad, överväg att vänta till 12 veckor efter förlossningen.
Insättning efter abort i första trimestern	Levosert/Levosertone kan sättas in omedelbart efter abort i första trimestern. I det här fallet behövs ingen ytterligare preventivmetod.
Att ersätta Levosert/Levosertone	Levosert/Levosertone kan ersättas med ett nytt inlägg närsomhelst under menstruationscykeln. I det här fallet behövs ingen ytterligare preventivmetod.
Byte från en annan preventivmetod (t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel, implantat)	- Levosert/Levosertone kan sättas in omedelbart om det med rimlig säkerhet kan fastställas att kvinnan inte är gravid. - Behov av ytterligare preventivmetod: Om det har gått mer än sju dagar sedan menstruationsblödningen började, ska kvinnan avstå från vaginalt samlag eller använda ytterligare preventivmetod under de kommande sju dagarna.

Det rekommenderas starkt att Levosert/Levosertone sätts in av läkare/barnmorska som har tillräcklig utbildning i att sätta in Levosert/Levosertone. Före insättning ska livmoderns storlek och läge bestämmas, graviditet och andra kontraindikationer ska uteslutas. Levosert/Levosertone levereras i en steril förpackning. Produkten ska inte användas om innerförpackningen är öppnad/skadad.

I fall med svårighet vid insättning och/eller exceptionell smärta eller blödning under eller efter insättning måste risken för perforering övervägas och lämpliga åtgärder ska vidtas, såsom fysisk undersökning och ultraljud.

Efter insättning måste kvinnorna undersökas igen efter 4 till 6 veckor för att kontrollera trådarna samt säkerställa att inlägget är i rätt position. Enbart fysisk undersökning (inklusive kontroll av trådar) kanske inte är tillräcklig för att utesluta partiell perforering.

Enhands- och tvåhandsinsättaren kräver olika insättningstekniker.

En översikt över insättningsstegen finns nedan. Vänligen läs produktresumén/bipacksedeln noggrant för detaljerade insättningsinstruktioner. Se också till att fylla i patientkortet när du har satt in Levosert/Levosertone och ge det till patienten som påminnelse.

Insättningssteg	Enhandsinsättning (Levosertone)	Tvåhandsinsättning (Levosert)
Ladda Levosert/Levosertone i insättaren	För att ta ut införaren från brickan, ta tag i handtaget nedanför glidarna och vrid försiktigt. Säkerställ att båda glidarna (märkt med nummer 1 och 2) är helt framåt. Den BLÅ glidaren (märkt med nummer 1) har en markerad linje som kommer att vara i linje med handtagets markerade linje. Den GRÖNA glidaren (märkt med nummer 2) har en dubbellinjerad markering som kommer att vara i linje med handtagets dubbellinjerade markering. Ta tag i handtaget. Håll tummen eller fingret i räfflan på den BLÅ glidaren (över nummer 1) och tryck framåt samtidigt som du ser att båda glidarna förs helt framåt. Säkerställ att armarna på det intrauterina inlägget är horisontella (i linje med det horisontella planet av handtaget och fläns); justera rotationen av det intrauterina inlägget genom att använda den platta sterila ytan av brickan. Medan du fortsätter trycka framåt på den blå glidaren, drar du varsamt trådarna rakt bakåt för att ladda Levosertone i införaren. Säkerställ att båda trådarna dras med en jämn spänning. Dra tråden uppåt eller nedåt för att låsa tråden i klyftan i botten av handtaget; Du måste låsa trådarna i klyftan för att förhindra att det intrauterina inlägget rör sig från toppen av insättningsröret. När trådarna är låsta i klyftan, släpp trådarna. När det intrauterina inlägget laddats, fortsätt att trycka framåt på den BLÅ glidaren så att en korrekt position av det intrauterina inlägget bibehålls.	Öppna förpackningen delvis (ca 1/3 från nederkanten) och för in kolven i insättningsröret. Lösgör trådarna från flänsen. Dra i trådarna för att föra in det intrauterina inlägget i röret. Inläggets armar måste vara horisontella, parallellt med flänsens platta sida.

Insättningssteg	Enhandsinsättning (Levosertone)	Tvåhandsinsättning (Levosert)
	När det intrauterina inlägget laddats korrekt, ligger det helt inuti insättningsröret med knopparna på armarna i form av en halvklotsformad kupol på toppen av röret.	
Justera flänsen	Justera flänsen till det uterusdjup som uppmätts med sonden. För att justera, placera den platta sidan av flänsen i brickskåran eller mot en steril kant på insidan av brickan. Rör insättningsröret så mycket som behövs för att flytta flänsen till rätt mått. Säkerställ att de platta sidorna av flänsen är i samma horisontella plan som handtaget. Om det vid något steg finns ett behov att röra flänsen eller en annan steril yta, bör sterila handskar användas.	Placera den blå flänsen så att dess nedre kant visar samma djup som sonden. De platta sidorna på flänsen måste alltid vara parallella med inläggets armar. Detta gör att inlägget kan öppnas korrekt i livmoderhålan. Håll kolven i ett fast grepp samtidigt som du drar i tråden och flyttar röret för att justera inläggets position. Knopparna på inläggets armar måste vara nära och mittemot varandra, placerade något över den övre delen av insättningsröret och den distala kanten av röret måste passas in med placeringen av den första skåran i kolven. Om röret inte är placerat i linje med den första skåran på kolven så måste du dra lite hårdare i tråden.
Insättning av Levosert/Levosertone i livmodern	Dra försiktigt med klopeangen och fortsätt att trycka den BLÅ glidaren framåt medan det laddade insättningsröret förs in genom cervix. Sätt in röret så att den övre änden av flänsen är 1,5-2 cm från livmodern. Behåll tryck framåt på den BLÅ glidaren genom insättningsprocessen. - FÖR INTE IN flänsen i livmodern. - TVINGA INTE IN införaren. Om nödvändigt, dilatera livmoderhalskanalen. Använd din tumme eller finger, tryck försiktigt tillbaka den BLÅ glidaren tills du känner motstånd. Den BLÅ och GRÖNA glidaren kommer gå ihop för att bilda ett gemensamt reglage. Flytta inte den BLÅ glidaren mer än nödvändigt för att skapa reglaget. Håll den GRÖNA glidaren så att den dubbellinjerade markeringen på glidaren och insättningshandtaget är i linje med varandra. Detta gör att det intrauterina inläggets armar kan öppnas i det nedre livmodersegmentet. Dra inte tillbaka glidarna mer då detta kan resultera i för tidig frisättning av det intrauterina inlägget vid den felaktiga positionen. Vänta 10-15 sekunder så att armarna på det intrauterina inlägget kan öppnas helt. För in insättningsröret tills flänsen nuddar cervix, utan att flytta på glidarna. Sluta trycka vid motstånd. Levosertone är nu placerad i livmoderns översta del (fundus).	Ta ut hela enheten ur blisterförpackningen med ett fast grepp om insättningsröret och kolven, utan att ändra inläggets läge i insättningsröret. För in enheten i livmoderhalskanalen tills den blå flänsen är i kontakt med livmoderhalsen Håll i kolven, släpp tråden och dra insättningsröret nedåt tills rörets nedre kant når den andra skåran på kolven. För att placera inlägget i livmoderhålan, för in insättningsröret samtidigt med kolven tills den blå flänsen återigen är i kontakt med livmoderhalsen. Levosert är nu korrekt placerad i livmoderhålan.

Insättningssteg	Enhandsinsättning (Levosertone)	Tvåhandsinsättning (Levosert)
	<i>OBS: Placering vid livmoderns översta del (fundus) är viktig för att undvika utstötning.</i>	
Lösgöring av Levosert/Levosertone från insättningsröret	Medan införaren hålls stadigt och dess position i förhållande till cervix bibehålls, flytta båda glidarna (BLÅ och GRÖN) tillsammans med det gemensamma reglaget ner mot nummer 3 på handtaget tills ett klick hörs och den GRÖNA indikatorn nederst på handtaget är synlig. Titta på klyftan för att säkerställa att trådarna lösgjorts korrekt; Om de inte lösgjorts eller om ett klick inte hörs, ta tag i trådarna och dra försiktigt trådarna ur klyftan. Dra tillbaka införaren från livmodern. Använd vass sax med trubbig spets för att klippa det intrauterina inläggets trådar rakt av, lämna ungefär 3 cm utanför livmoderhalsen. <i>OBS: Klipp inte trådarna i vinkel då detta kan lämna vassa kanter.</i> Sträck eller dra inte i trådarna när du klipper för att undvika att inlägget flyttar på sig.	Utan att röra kolven ska du nu dra ned insättningsröret till ringen i kolvens ände. Ett lätt motstånd markerar att kolven förs nedåt. Fortsätt att dra ned röret tills det når ringen på kolven. Levosert är nu helt lösgjord från insättningsröret. Avlägsna först kolven, sedan insättningsröret. Klipp av trådarna cirka 3 cm från livmoderhalsen.

Avsnitt 2. Information om ektopisk graviditet

Eftersom bipacksedeln innehåller utförlig information om risken för ektopisk graviditet, rekommenderas vårdpersonal som gör insättningen att överlämna den till patienten innan Levosert/Levosertone sätts in.

Risken för ektopisk graviditet i allmänhet

Den rapporterade förekomsten av ektopisk graviditet har varierat med tid och med patientpopulation. Förekomsten av ektopisk graviditet är svår att uppskatta utifrån tillgängliga data.¹

Incidensen i representativa studier varierade från 6,4/1000, 14/1000 till 20,7/1000 graviditeter.^{2,3,4} Man fann att högre ålder förknippades med större antal ektopiska graviditeter. Förekomsten av ektopisk graviditet hos kvinnor som läggs in på en akutavdelning med blödning i första trimestern och/eller smärta varierar från 6 till 16 procent.⁵

Ektopisk graviditet hos kvinnor som använder Levosert/Levosertone

Hos användare av intrauterina preventivmedel (IUC) minskas den absoluta risken för ektopisk graviditet eftersom en IUC är så effektiv som preventivmetod. Den absoluta risken för ektopisk graviditet är således lägre bland kvinnor som använder en IUC jämfört med hos dem som inte använder någon preventivmetod. Medan den absoluta risken för ektopisk graviditet således minskar vid användning av IUC, är sannolikheten för att en graviditet är ektopisk större om graviditeten inträffar hos en kvinna med en IUC på plats jämfört med om en graviditet inträffar utan IUC. Förekomst av ektopisk graviditet bör övervägas när en kvinna med Levosert/Levosertone uppger smärta i nedre delen av buken - särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna, som haft amenorre', börjar blöda.

I den genomförda kliniska studien var den totala förekomsten av ektopisk graviditet med Levosert/Levosertone cirka 0,12 per 100 kvinnoår. Kvinnor som överväger Levosert/Levosertone bör ges råd om tecken, symtom och risk för ektopisk graviditet. Ektopisk graviditet måste övervägas och uteslutas hos en kvinna som blir gravid med Levosert/Levosertone. Risken för ektopisk graviditet hos kvinnor som använder Levosert/Levosertone och som har tidigare haft ektopisk graviditet är okänd.

Tecken och symptom på ektopisk graviditet

Förekomst av ektopisk graviditet bör övervägas vid smärta i nedre delen av buken, särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna, som haft amenorre', börjar blöda. Det är viktigt att tecken och symptom på ektopisk graviditet upptäcks tidigt så att behandlingen kan initieras omedelbart.

¹ Zane SB. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6(4):227.

² Van Den Eeden SK. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1052

³ Hoover KW. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495.

⁴ Stulberg DB. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1671. Epub 2014 Oct 14.

⁵ Murray H. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* 2005;173(8):905.

Det är därför viktigt att informera kvinnor om tecken och symtom på ectopisk graviditet, inkluderande följande^{6,7,8}:

- Ensidig buksmärt, som kan vara svår och/eller ihållande. Smärtan kan uppträda plötsligt och abrupt eller öka långsamt under flera dagar.
- Vaginal blödning, som kan vara annorlunda mot en menstruationsblödning (blodet kan vara mörkare).
- Ihållande blödning efter en period av amenorre', särskilt om blödningen är förknippad med smärta.
- "Normala" graviditetssymtom, speciellt om blödningar och yrsel förekommer.
- Smärta i axeln (eftersom blod kan komma ut i buken och orsaka irritation i diafragman).
- Svår smärta eller cirkulatorisk kollaps på grund av allvarlig inre blödning i kombination med ruptur.
- Allmänna symtom: diarré, känsla av svaghet eller smärta vid tarmrörelser; dessa symtom ger bara anledning till oro om de uppstår utöver några av de specifika symtomen som anges ovan.
- Positivt graviditetstest.

Tidig diagnos av ectopisk graviditet kan vara svår och kan kräva flera undersökningar. En ectopisk graviditet kan bekräftas genom en transvaginal ultraljudundersökning och ett blodprov för β -hCG.⁹

Påverkan på fertiliteten

En ectopisk graviditet kan leda till skada på eller förlust av t.ex. en äggledare, vilket i sin tur kan påverka en kvinnans framtida fertilitet negativt.

Ectopisk graviditet och preventivmedelsrådgivning

Kvinnan ska informeras om fördelarna och riskerna med alla tillgängliga preventivmetoder, inklusive Levosert/Levosertone, så att hon kan fatta ett väl underbyggt beslut. Detta inkluderar råd om individuella risker för ectopisk graviditet med Levosert/Levosertone. En kvinna som därefter väljer Levosert/Levosertone bör få information om hur man känner igen tecken och symtom på graviditet, speciellt ectopisk graviditet, och instruktion om att omedelbart rådfråga läkare/barnmorska om något av dessa tecken eller symtom uppstår. Kvinnan bör också informeras om att om hon blir gravid när hon använder Levosert/Levosertone, omedelbart måste konsultera en läkare/barnmorska för att utesluta ectopisk graviditet.

Riskfaktorer

Läkaren/barnmorskan bör bedöma den individuella risken för ectopisk graviditet för varje kvinna som funderar på att välja Levosert/Levosertone som preventivmedel. Riskfaktorer för en ectopisk graviditet inkluderar:

⁶ Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.

⁷ Patient.co.uk. Ectopic Pregnancy. 2012. Available at <http://www.patient.co.uk/health/Ectopic-Pregnancy.htm> (accessed 23 November 12 A.D.).

⁸ NHS Choices. Symptoms of ectopic pregnancy. 2012. Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Ectopic-pregnancy/Pages/Symptoms.aspx> (Last reviewed 27 November 2018).

⁹ Kazandi M & Turan V. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38:67– 70.

- Tidigare ektopisk graviditet¹⁰
- Ålder (risken ökar med åldern)¹⁰
- Rökning (risken ökar med antalet cigaretter per dag)¹⁰
- Tidigare missfall eller abort¹⁰ (även om inget samband hittades i en annan studie, se fotnot † till tabell 2)
- Tidigare sexuellt överförd sjukdom med bäckeninflammation¹⁰
- Tidigare kirurgi i äggledarna¹⁰
- Tidigare infertilitet¹⁰
- Många sexpartner¹⁰
- Endometrios⁶

En fall-kontrollstudie utfördes för att bedöma riskfaktorer förknippade med ektopisk graviditet baserat på data från ett register över ektopiska graviditeter (Auvergne, Frankrike) och tillhörande fall-kontrollstudier.¹⁰ Totalt 803 fall av ektopisk graviditet och 1 683 födselar inkluderades i analysen, vilket resulterade i tillräcklig statistisk styrka för att undersöka alla riskfaktorer för ektopisk graviditet. De statistiskt signifikanta huvudsakliga riskfaktorerna för ektopisk graviditet med logistisk regressionsanalys presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Statistiskt signifikanta riskfaktorer för ektopisk graviditet enligt den finala logistiska regressionsanalysen (random effects model), Auvergne Register, Frankrike, 1993-2000

Variabel	Justerat	95% KI	p-värde†
OR			
Kvinnans ålder (år)			
< 20	0,6	0,2, 2,1	0,01
20–24	0,9	0,7, 1,3	
25–29	1		
30–34	1,3	1,0, 1,7	
35–39	1,4	1,0, 2,0	
≥ 40	2,9	1,4, 6,1	
Rökning			
icke-rökare	1		< 0,001
tidigare rökare	1,5	1,1, 2,2	
1-9 cigaretter/dag	1,7	1,2, 2,4	
10-19 cigaretter/dag	3,1	2,2, 4,3	
≥ 20 cigaretter/dag	3,9	2,6, 5,9	

¹⁰ Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol 2003;157:185–194.

Variabel	Justerat	95% KI	<i>p</i> -värde†
OR			
Tidigare missfall			
Inga	1		0,02
1–2	1,2	0,9, 1,6	
≥ 3	3,0	1,3, 6,9	
Tidigare aborter			
inga	1		0,05
endast kirurgisk	1,1	0,8, 1,6	
medicinsk (eller medicinsk och kirurgisk)	2,8	1,1, 7,2	
Tidigare sexuellt överförda sjukdomar			
Inga	1		<0,001
Ja, utan salpingit.	1,0	0,8, 1,3	
Ja, med trolig bäckeninflammation‡	2,1	0,8, 5,4	
Ja, med bekräftad bäckeninflammation§	3,4	2,4, 5,0	
Tidigare kirurgi i äggledaren			
Nej	1		< 0,001
Ja	4,0	2,6, 6,1	
Tidigare användning av p-piller			
Nej	1		0,03
Ja	0,7	0,5, 1,0	
Tidigare infertilitet			
Nej	1		< 0,001
< 1 år	2,1	1,2, 3,6	
1-2 år	2,6	1,6, 4,2	
> 2 år	2,7	1,8, 4,2	

Obs: Endast riskfaktorer förknippade med en signifikant trend (*p*-värde) för ektopisk graviditet i logistisk regression visas.

Obs: Tidigare ektopisk graviditet och många sexpartner var INTE inkluderade i den finala logistiska regressionsanalysen. I en endimensionell analys var emellertid den ojusterade oddskvoten 12,5 för kvinnor med 1 föregående ektopisk graviditet; 76,6 för kvinnor med ≥ 2 tidigare ektopiska graviditeter (med *p* < 0,001 för trend); 1,6 för ett totalt antal sexpartner > 5 och 1,0 för ett totalt antal sexpartners på 2-5 (*p* = 0,003 för trend).

† En annan fallkontrollstudie fann inget signifikant samband mellan tidigare missfall och ektopisk graviditet.¹¹
‡ Trolig inflammatorisk bäckensjukdom förknippad med feber, buksmärta och vaginala flytningar.
§ Inflammatorisk bäckensjukdom bekräftad genom laparoskopi och/eller positiva serologiska tester för Chlamydia trachomatis
KI: konfidensintervall; OR: oddskvot

¹¹ Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril 2006;86:36–43.