

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levosert 20 mikrogramov/ 24 ur intrauterini dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je levonorgestrel.

En intrauterini dostavni sistem vsebuje 52 mg levonorgestrela. Začetna hitrost sproščanja je 20 mikrogramov na dan, po 6 letih le ta postopoma pade za približno 60%.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intrauterini dostavni sistem (IUS)

Izdelek obsega inserter in IUS z levonorgestrelom, vložen v konico inserterja. Sestavni deli inserterja so insercijska cevka, bat, prirobeček, telo in drsnik. Vložek sestavlja bel ali skoraj bel elastomer s hormonom, pritrjen na telo z obliko črke T in pokrit z motno cevko, ki uravnava sproščanje levonorgestrela. Telo v obliki črke T ima zanko na koncu navpičnega nosilca in dva vodoravna kraka na drugem koncu. Na zanko sta pritrjeni niti za izvlek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija.

Zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev. Zdravilo Levosert je predvsem primerno za ženske z močnimi menstrualnimi krvavitvami, ki potrebujejo (reverzibilno) kontracepcijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Začetno zdravljenje

Pri ženskah v rodni dobi je treba zdravilo Levosert vstaviti v maternično votlino v sedmih dneh po začetku menstruacije. Z novim sistemom ga lahko nadomestite kadar koli med ciklusom.

Vstavitev po porodu: Da bi zmanjšali tveganje za perforacijo, je treba po porodu z vstavitvijo počakati, dokler se maternica povsem ne zmanjša na prvotno velikost. Sistema ne vstavljajte prej kot šest tednov po porodu. Če bolnica po porodu močno krvavi in/ali ima bolečine, je treba pred vstavitvijo izključiti okužbo in druge vzroke. Zdravilo Levosert lahko vstavite tudi takoj po splavu v prvem trimesečju.

Zdravilo Levosert pri indikaciji za kontracepcijo učinkuje šest let in ima 3 leta dokazano učinkovitost za indikacijo močne menstruacijske krvavitve. Zato je treba zdravilo Levosert odstraniti ali zamenjati po 6 letih uporabe ali prej, če se močne ali moteče menstruacijske krvavitve ponovijo.

Če želi uporabnica nadaljevati z istim načinom kontracepcije, lahko ob istem času vstavite nov sistem; v tem primeru dodatna zaščita ni potrebna.

Pediatrična populacija

Zdravila Levosert niso preskušali pri bolnicah mlajših od 16 let. Zdravilo Levosert se ne sme uporabljati pred prvo mesečno krvavitvijo.

Jetrna okvara

Zdravilo Levosert je kontraindicirano pri bolnicah z jetrnimi tumorji ali drugimi akutnimi ali hudimi boleznimi jeter (glejte poglavje 4.3).

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Levosert je na voljo v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ko je sistem odprt, je treba upoštevati aseptične postopke uporabe. Če je pečat na sterilnem pakiranju pretrgan, je treba zdravilo zavreči (glejte poglavje 6.6 glede navodil za odlaganje).

Kako vstaviti zdravilo Levosert

Zelo priporočljivo je, da zdravilo Levosert vstavljajo le zdravniki/zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS z levonorgestrelom in/ali so opravili zadostno usposabljanje za takšno vstavljanje.

Če je vstavev težavna in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, glejte poglavje 4.4.

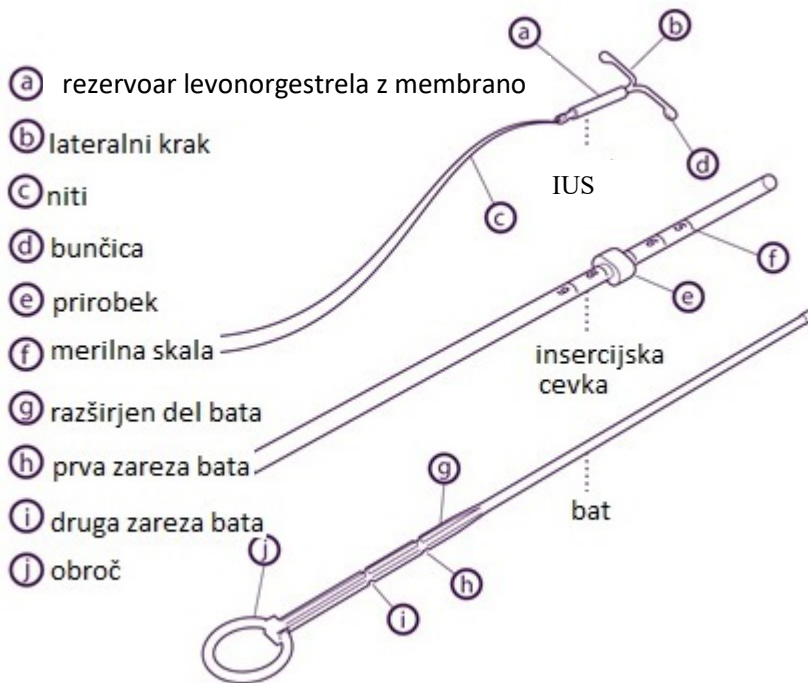
Zdravilo Levosert je sterilizirano z etilenoksidom. Ne sterilizirajte ga ponovno. Samo za enkratno uporabo. Zdravila ne uporabite, če je notranja ovojnina poškodovana ali odprta. Vstavite pred zadnjim dnevom v mesecu, navedenim na nalepki.

Zdravilo Levosert je treba vstaviti v maternično votlino s priloženim inserterjem; pri tem je treba natančno upoštevati navodila za vstavev.

V skatli z IUS so priložena naslednja navodila za vstavljanje.

Natančno preberite ta navodila za uporabo, ker lahko obstajajo določene razlike v vrsti inserterja v primerjavi z drugimi IUD, ki ste jih uporabljali prej.

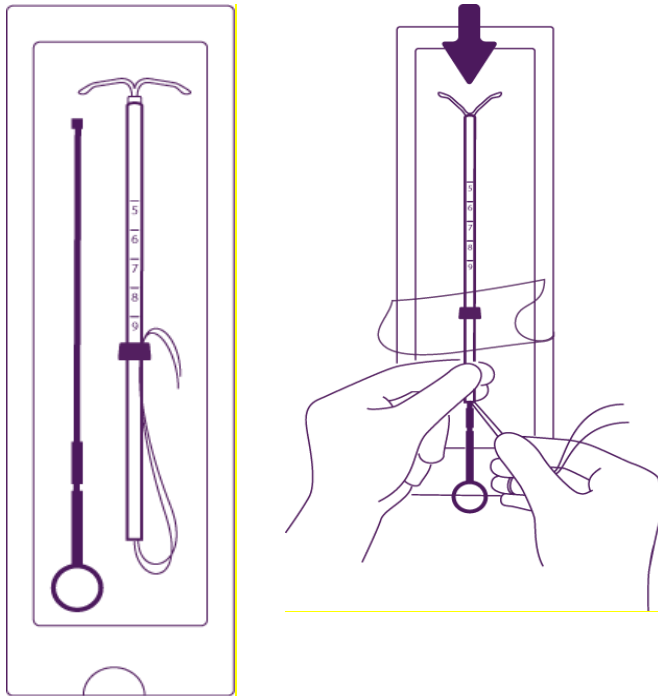
Opis



Pogoji uporabe

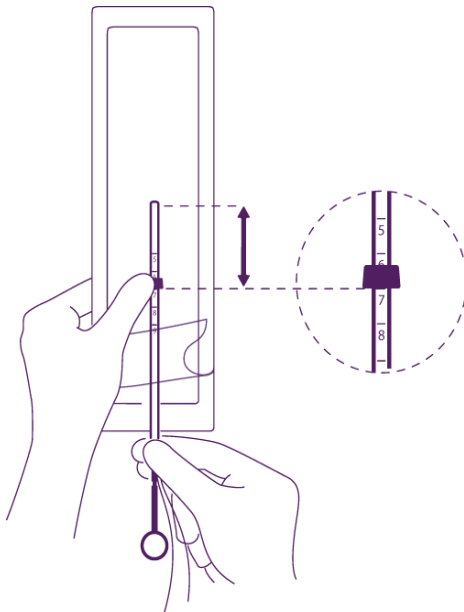
1. Ženskam v rodni dobi je treba zdravilo Levosert vstaviti v sedmih dneh po začetku menstruacije. Z novim sistemom ga lahko nadomestite kadar koli med ciklusom.
2. Zelo priporočljivo je, da zdravilo Levosert vstavljajo le zdravniki/zdravstveni delavci, ki so opravili zadostno usposabljanje in so pred vstavitvijo zdravila Levosert natančno prebrali ta navodila.
3. Zdravilo Levosert je na voljo v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ko je sistem odprt, je treba upoštevati aseptične postopke uporabe. Sistema ne uporabite, če je notranja ovojna poškodovana ali odprta.
4. Z ginekološkim pregledom določite položaj (anteverzija, retroverzija) in velikost maternice. Izključite nosečnost in kontraindikacije.
5. Namestite spekulum in z ustrežno antiseptično raztopino očistite nožnico in maternični vrat.
6. Če ima ženska ugotovljeno stenozo materničnega vratu, uporabite cervikalni dilatator. Ne uporabljajte sile, da bi premagali upor. Če je potrebna dilatacija materničnega vratu, razmislite o uporabi analgetikov in / ali paracervikalnega bloka.
7. Primito maternični vrat s tenakulumom in rahlo potegnite, da boste izravnali uravnanoost kanala materničnega vratu in maternične votline.
8. S histerometrijo določite globino maternice. Če je globina maternice manjša od 5,5 cm, postopek prekinite.

Priprava za vstavitvev



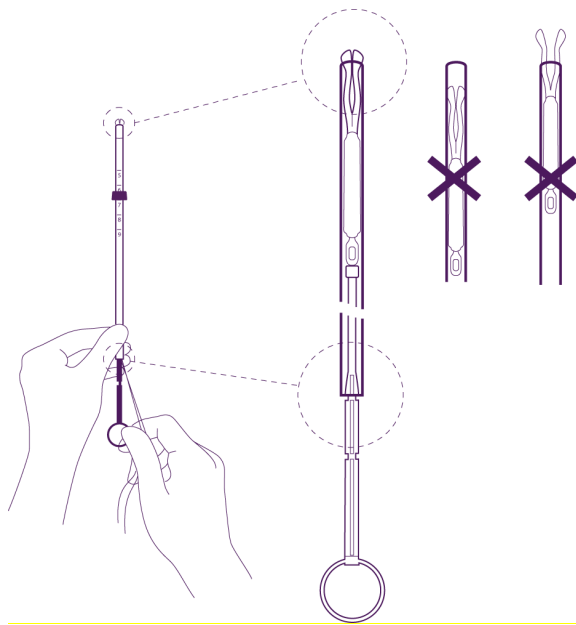
Vstavite bat in IUS v insercijsko cevko

Delno odprite pretisni omot (približno 1/3 od spodnjega dela) in vstavite bat v insercijsko cevko. Izvlecite niti iz prirobka. Potegnite niti, da boste vstavili IUS v cevko. Kraka IUS morata ostati v vodoravni ravnini, vzporedno s plosko stranjo prirobka.



Namestite spodnji rob prirobka na sondirano vrednost

Namestite modri prirobek tako, da njegov spodnji rob označuje vrednost, izmerjeno s histerometrijo. Ploska stran prirobka mora vedno ostati vzporedna s krakoma. To bo omogočilo, da se kraka v maternični votlini pravilno razpreta.

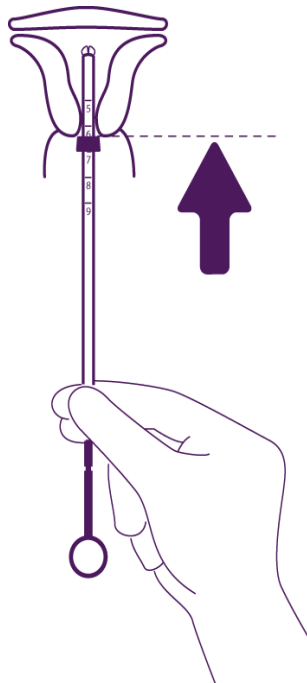


Uravnajte položaj IUS v insercijski cevki

Trdno držite bat, medtem kot potegnete niti in premikate cevko za prilagoditev položaja IUS.

Bunčici na lateralnih krakih morata biti tesno ena nasproti druge, rahlo nad zgornjim koncem insercijske cevke (glejte povečavo 1), distalni rob cevke pa mora biti uravnan s prvo zarezo bata (glejte povečavo 2). Če cevka ni uravnana s prvo zarezo bata, morate niti potegniti močnejše.

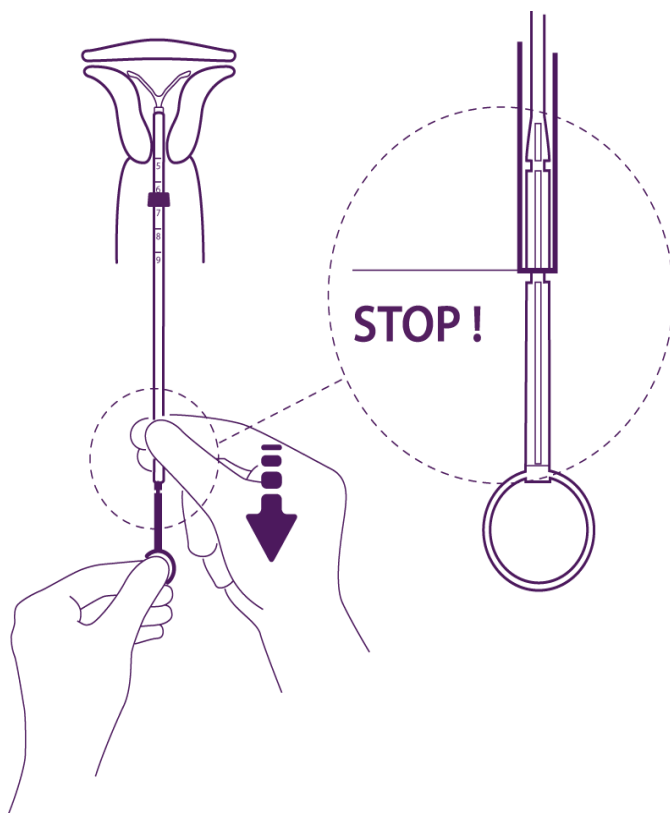
Vstavitev



Pomikajte vložek v kanal materničnega vratu, dokler modri prirobek ni v stiku z materničnim vratom

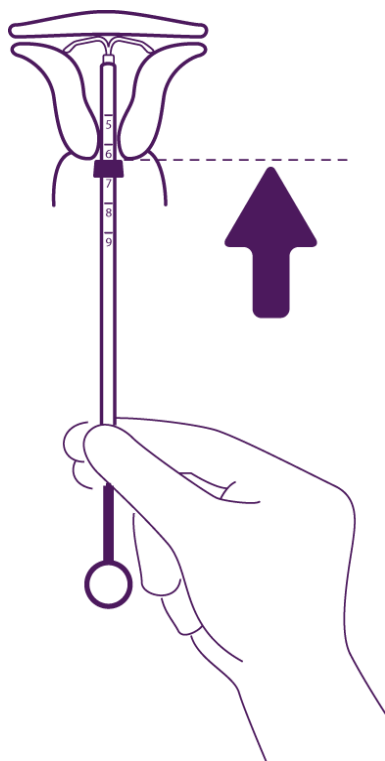
Vzemite celotni vložek iz pretisnega omota; pri tem trdno držite bat in cevko skupaj v pravilno uravnanem položaju.

Pomikajte strukturo v kanal materničnega vratu, dokler modri prirobek ni v stiku z materničnim vratom.



*Sprostite kraka
intrauterinega vložka*

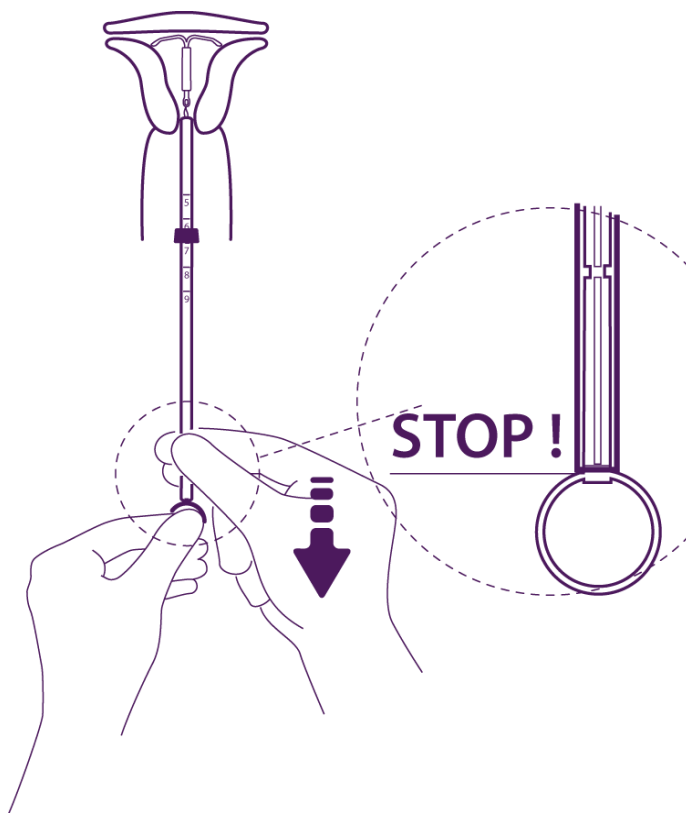
Držite bat, izpustite niti in potegnite insercijsko cevko navzdol, dokler njen spodnji rob ne doseže druge zareže na batu.



Potisnite IUS proti fundusu

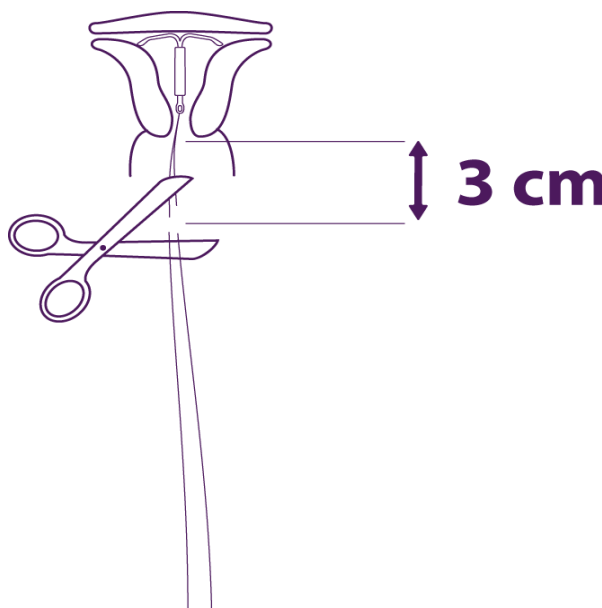
Za namestitev IUS v maternično votlino potisnite insercijsko cevko hkrati z batom, dokler ni modri prirobek znova v stiku z materničnim vratom.

Zdravilo Levosert je tako pravilno nameščeno v maternični votlini.



Sprostite IUS iz cevke v maternično votlino.

Ne da bi premaknili bat, potegnite insercijsko cevko navzdol do obročka bata. Rahel upor označuje prehod razširjenega dela bata. Kljub temu cevko potisnite navzdol do obročka bata. Zdravilo Levosert se tedaj povsem sprostí iz insercijske cevke.



Zaporedoma odstranite sestavne dele inserterja in odrežite niti.

V zaporedju najprej odstranite bat, nato insercijsko cevko.

Niti odrežite približno 3 cm od materničnega vratu.

Vstavljanje zdravila Levosert je sedaj končano.

Pomembne informacije, ki jih je treba upoštevati med vstavitvijo ali po njej:

- Če sumite, da IUS ni v pravilnem položaju:
 - Preverite vstavev z ultrazvokom ali drugim ustreznim radiološkim testom.
 - Če sumite na nepravilno vstavev, odstranite zdravilo Levosert. Po odstranitvi ne vstavljajte istega zdravila Levosert IUS.

POMEMBNO!

Če je vstavev težavna in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled in pregled z ultrazvokom, da bi izključili perforacijo telesa maternice ali materničnega vratu. Če je treba, odstranite sistem in vstavite nov, sterilni sistem.

Vsak primer perforacije maternice ali težav pri vstavljanju prijavite na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

Kako odstraniti zdravilo Levosert

Zdravilo Levosert odstranite tako, da s prijemalnimi kleščami (forcepsom) previdno potegnete niti. Če niti nista vidni, vložek pa je v maternični votlini, ga lahko odstranite s tankim tenakulumom ali pripomočkom za izvlek intauterinih niti. Lahko je potrebna širitev kanala materničnega vratu.

Če nosečnost ni zaželeno, se lahko ženskam v rodni dobi sistem odstrani med menstruacijo, pod pogojem, da ima ženska še reden menstrualni ciklus. Če je sistem odstranjen sredi ciklusa in ima ženska spolni odnos v obdobju enega tedna, obstaja možnost zanositve, če nov sistem ni vstavljen takoj po odstranitvi prejšnjega.

Po odstranitvi zdravila Levosert je treba vložek pregledati in se prepričati, da je nepoškodovan. Med težavnim odstranjevanjem je bilo v posameznih primerih opisano, da je cilindrični s hormonom zdrsnil čez vodoravno krako in ju je skrnil znotraj cilindra. To ne zahteva dodatnih ukrepov, če je preverjeno, da je IUS cel. Bunčici vodoravnih krakov po navadi preprečita popolno ločitev cilindra od telesa v obliki črke T.

4.3 Kontraindikacije

- Potrjena nosečnost ali sum nanjo;
- prisotna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen;
- okužba spodnjega genitalnega trakta;
- poporodni endometritis;
- okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih;
- cervicitis, cervikalna displazija;
- sum nanje ali potrjeni malignomi maternice ali materničnega vratu;
- jetrni tumorji ali druge akutne ali hude bolezni jeter;
- prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki deformirajo maternično votlino;
- diagnostično neopredeljene nenormalne krvavitve iz maternice;
- stanja, povezana s povečanim tveganjem za okužbe;
- ugotovljen hormonsko odvisen tumor (npr. rak dojke) ali sum na takšen tumor (glejte poglavje 4.4);
- akutne maligne bolezni krvi ali levkemije (razen če so v remisiji);
- nedavna trofoblastna bolezen, ko koncentracija hCG ostaja zvišana;
- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniški pregled

Pred vstavitvijo je treba preveriti celotno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled temelji tako na dobljenih podatkih kot na kontraindikacijah in opozorilih za uporabo. Potrebno je izmeriti srčni utrip in krvni tlak in opraviti bimanualen ginekološki pregled, z namenom, da se ugotovi orientiranost maternice. Bolnico je treba ponovno pregledati šest tednov po vstavitvi, dodatne preglede pa je treba opraviti, če so klinično indicirani ter prilagojeni posamezni ženski in ne kot redne postopke. Pred vstavitvijo je treba izključiti nosečnost ter ozdraviti okužbe spolovil. Ženske je treba opozoriti, da jih zdravilo Levosert ne varuje pred okužbami s HIV (aidsom) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi (glejte poglavje spodaj o okužbah v medenici).

Ženske je treba spodbuditi, naj opravljajo presejalne preglede materničnega vratu in dojk, kot je to primerno za njihovo starost.

Stanja, v katerih je treba zdravilo Levosert uporabljati previdno

Zdravilo Levosert je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi zdravila Levosert, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj:

- migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki kot je nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije,
- neobičajno hud ali neobičajno pogost glavobol,
- zlatenica,
- izrazito zvišanje krvnega tlaka,
- maligne bolezni krvi ali levkemije v remisiji,
- kronično zdravljenje s kortikosteroidi,
- anamneza simptomatskih funkcionalnih cist na jajčnikih,
- huda arterijska bolezen (npr. možganska kap ali miokardni infarkt) zdaj ali kdaj v preteklosti,
- prisotnost hudega dejavnika ali več dejavnikov tveganja za arterijsko bolezen,
- trombotična arterijska bolezen ali katerakoli trenutno prisotna embolična bolezen,
- akutna venska trombembolija.

Zdravilo Levosert je treba uporabljati previdno pri ženskah, ki imajo prirojene srčne bolezni ali bolezni srčnih zaklopk s tveganjem za infekcijski endokarditis.

Neredne krvavitve lahko prikrijejo nekatere simptome in znake polipov ali raka endometrija; v teh primerih je treba narediti ustrezne diagnostične preiskave.

Ženske, ki uporabljajo zdravilo Levosert je potrebno vzpodbuditi k opustitvi kajenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi za vstavitev/odstranitev

Splošne informacije: Vstavitev in odstranitev lahko spremlja bolečina in krvavitev. Če je vstavitev težavna in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled in pregled z ultrazvokom, da se izključi perforacija telesa maternice ali materničnega vratu (glejte tudi "Perforacija").

Postopek lahko povzroči omedlevico kot vazovagalno reakcijo, ali epileptični napad pri bolnicah z epilepsijo. V primeru zgodnjih znakov vazovagalnega napada bo lahko potrebno prenehati z vstavljanjem ali sistem odstraniti. Ženska naj leži, glavo naj ima spuščeno, noge pa navpično dvignjene, če je treba, tako da se obnovi krvni pretok v možganih. Vzdrževati je treba prehodne dihalne poti. Vedno mora biti na voljo tubus ("airway"). Dolgotrajno bradikardijo je mogoče uravnati z intravenskim atropinom. Če je na voljo, se lahko uporabi kisik.

Perforacija: Pojavi se lahko perforacija telesa maternice ali materničnega vratu; najpogosteje se to zgodi med vstavljanjem, lahko pa se zazna šele kasneje. Povezana je lahko s hudo bolečino in nenehno

krvavitvijo. V primeru suma na perforacijo je treba sistem čim prej odstraniti; včasih je potreben kirurški poseg.

Pogostost perforacije med vstavljanjem ali po vstavljanju zdravila Levosert v kliničnem preskušanju, ki ni vključevalo doječih žensk, je bila 0,1 %.

V veliki prospektivni, primerjalni, neintervencijski, kohortni študiji, v kateri so sodelovale uporabnice IUS/IUD (N = 61.448 žensk), je bila pogostost perforacije 1,3 (95% IZ: 1,1-1,6) na 1.000 vstavljanj v celotni študijski kohorti; 1,4 (95% IZ: 1,1-1,8) na 1.000 vstavljanj v študijski kohorti za drug IUS z levonorgestrelom in 1,1 (95% IZ: 0,7-1,6) na 1.000 vstavljanj v celotni študijski kohorti z IUD z bakrom. Rezultati študije so pokazali, da sta dojenje v času vstavljanja in vstavljanje do 36 tednov po porodu povezana z večjim tveganjem za perforacijo (glejte tabelo 1). Ta dejavnika tveganja sta neodvisna od vrste vstavljenega IUS/IUD.

Tabela 1: Pogostost perforacije na 1.000 vstavljanj za celotno študijsko kohorto, razdeljena glede na dojenje in čas od rojstva do vstavljanja (ženske, ki so že rodile)

	Dojenje v času vstavljanja	Brez dojenja v času vstavljanja
Vstavljanje ≤ 36 tednov po porodu	5,6 (95 % IZ 3,9-7,9; n = 6.047 vstavljanj)	1,7 (95 % IZ 0,8-3,1; n = 5.927 vstavljanj)
Vstavljanje > 36 tednov po porodu	1,6 (95 % IZ 0,0-9,1; n = 608 vstavljanj)	0,7 (95 % IZ 0,5-1,1; n = 41.910 vstavljanj)

Dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitve do 36 tednov po porodu sta potrjena dejavnika tveganja tudi v podskupini uporabnic, ki so jih spremljali 5 let.

Tveganje za perforacijo je lahko večje pri vstavitvah po porodu (glejte poglavje 4.2), pri doječih ženskah in ženskah s fiksirano retrovertirano maternico.

Ponoven pregled po vstavljanju mora potekati v skladu z navodili, ki so navedena pod naslovom »Zdravniški pregled«, ki je lahko prilagojen kot je klinično indicirano za ženske, pri katerih je prisotno tveganje za perforacijo.

Okužba v medenici: Pri uporabnicah bakrenih materničnih vložkov (IUD) je največ okužb v medenici v prvem mesecu po vstavitvi, pozneje pa jih je manj. Znani dejavniki tveganja za vnetno bolezen v medenici so: več spolnih partnerjev, pogosti spolni odnosi in nizka starost uporabnic. Okužba v medenici ima lahko resne posledice, saj lahko zmanjša plodnost in poveča tveganje za zunajmaternično nosečnost. Tako kot pri drugih ginekoloških ali kirurških posegih se lahko po vstavitvi IUS pojavi huda okužba ali sepsa (vključno s sepsa s streptokoki skupine A), vendar je to izredno redko.

Pri uporabnicah zdravila Levosert, ki imajo simptome in znake, ki kažejo na okužbo v medenici, je indiciran bakteriološki pregled, priporočljivo pa je tudi spremljanje bolnice v primeru posameznih simptomov in uvedba ustreznih antibiotikov. Zdravila Levosert ni treba odstraniti, razen če simptomi ne minejo v naslednjih 72 urah, ali če ženska želi odstranitev. Zdravilo Levosert je treba odstraniti, če se ženska ponavlja endometritis ali okužbe v medenici, ali če ima hudo akutno okužbo.

Zapleti, ki povzročijo odpoved

Iztis: V kliničnih preskušanjih z zdravilom Levosert za indikacijo kontracepcija, je bila incidenca iztisa nizka (<4 % vstavitev) in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Levosert sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do iztisa sistema iz maternice, ne da bi ženska to opazila, kar lahko povzroči prenehanje kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Levosert zmanjšuje obilnost menstruacije, je močnejša menstruacija lahko znak iztisnjenja.

Tveganje za iztis je povečano pri

- ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi (tudi pri ženskah, ki uporabljajo zdravilo Levosert za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev),
- ženskah, ki imajo v času vstavitve večji ITM kot je normalno; to tveganje se z naraščanjem ITM postopoma povečuje.

Žensko je treba poučiti glede možnih znakov iztisa in kako naj preveri prisotnost izvlečnih niti zdravila Levosert ter ji svetovati, da se v primeru, ko ne more otipati izvlečnih niti, posvetuje z zdravnikom. Dokler položaj zdravila Levosert ni potrjen, je treba uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Delni iztis lahko zmanjša učinkovitost zdravila Levosert.

Delno iztisnjeno zdravilo Levosert je treba odstraniti. Če je nosečnost izključena, se lahko v času odstranitve starega sistema, vstavi nov sistem.

Izginotje niti: Če na kontrolnih pregledih v materničnem vratu ni videti niti za izvlek, je treba najprej izključiti nosečnost. Lahko pa se zgodi, da se niti vpotegneta navzgor v maternico ali kanal materničnega vratu in se ponovno pojavita med naslednjo menstruacijo. Če ju ni mogoče najti, sta se morda odtrgali, morda je prišlo do iztisnjenja sistema, ali pa – redko – vložek leži zunaj maternice, potem ko jo je predrl. Za določitev položaja vložka je treba opraviti pregled z ultrazvokom, v času do pregleda pa je treba ženski svetovati drug način kontracepcije. Če z ultrazvokom ni mogoče ugotoviti lege vložka in ni znakov, da je prišlo do iztisnjenja, je treba opraviti običajno rentgensko slikanje trebuha, da bi izključili zunajmaternični položaj pripomočka.

Nepravilnosti krvavitve

Neredne krvavitve: Zdravilo Levosert po navadi v 3 do 6 mesecih zdravljenja bistveno zmanjša menstruacijsko izgubo krvi. Močnejša menstruacijska krvavitev ali nepričakovana krvavitev je lahko znak iztisa. Če menoragija traja, je treba žensko ponovno pregledati. Maternično votlino je treba pregledati z ultrazvokom. V poštev pride tudi biopsija endometrija.

Tveganje pri ženskah pred menopavzo

Ker se lahko ženskam pred menopavzo v prvih mesecih zdravljenja pojavijo neredne krvavitve ali krvavkast izcedek, je pred vstavitvijo zdravila Levosert priporočljivo izključiti patološke spremembe na endometriju.

Kdaj je treba ženske v rodni dobi preveriti glede nosečnosti: Če ženska v šestih tednih po prejšnji menstruaciji ne dobi menstruacije, je treba upoštevati, da je lahko noseča; izključiti je treba iztis sistema. Pri amenoroičnih uporabnicah ponavljanje nosečnostnih testov ni potrebno, če niso indicirani zaradi drugih simptomov. Pri ženskah v rodni dobi se oligomenoreja in/ali amenoreja postopoma razvijeta pri približno 20 % uporabnic.

Pregled nasvetov za zdravljenje menoragije: Zdravilo Levosert po navadi v 3 do 6 mesecih zdravljenja bistveno zmanjša menstruacijsko izgubo krvi. Če v tem časovnem okviru ni doseženo bistveno zmanjšanje izgube krvi, pridejo v poštev drugi načini zdravljenja.

Druga tveganja med uporabo

Zunajmaternična nosečnost: Absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost je pri uporabnicah IUS z levonorgestrelom majhno. Če pa ženska zanosi z zdravilom Levosert in situ, se relativna verjetnost zunajmaternične nosečnosti poveča. Na zunajmaternično nosečnost je treba pomisliti v primeru bolečin v spodnjem delu trebuha, še zlasti v primeru izostale menstruacije, ali če se pojavi krvavitev pri ženski, ki sicer nima menstruacij.

V kliničnem preskušanju z zdravilom Levosert je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,12 na 100 žensk-let. Ženske, ki razmišljajo o uporabi zdravila Levosert, je treba opozoriti glede znakov, simptomov in tveganj za zunajmaternično nosečnost. Pri ženskah, ki med uporabo zdravila Levosert zanosi, je treba upoštevati in oceniti možnost zunajmaternične nosečnosti.

Pri ženskah z zunajmaternično nosečnostjo, kirurškim posegom na jajcevodih ali okužbo v medenici v anamnezi, obstaja povečano tveganje za zunajmaternično nosečnost. Tveganje za zunajmaternično nosečnost pri ženskah z zunajmaternično nosečnostjo v anamnezi, ki uporabljajo zdravilo Levosert, ni znano. Zunajmaternična nosečnost lahko zahteva kirurški poseg in lahko povzroči izgubo plodnosti.

Ciste jajčnikov: Ženskam v rodni dobi se lahko pojavijo ovulacijski ciklusi z rupturo folikla. Včasih je atrezija folikla zapoznena, folikulogeneza se lahko nadaljuje. Povečanih foliklov klinično ni mogoče razlikovati od cist na jajčniku. Večina teh foliklov je asimptomatskih, čeprav lahko nekatere spremljajo bolečine v predelu medenice ali disparevnija.

V kliničnem preskušanju zdravila Levosert, v katerega je bilo vključenih 280 žensk, ki so imele močne menstruacijske krvavitve, od katerih je 141 prejelo zdravilo Levosert, so o cistah na jajčnikih (simptomatskih in asimptomatskih) poročali pri 9,9 % bolnicah v 12 mesecih po vstavitvi. V kliničnem preskušanju zdravila Levosert, v katerega je bilo vključenih 1.751 uporabnic, so se pri približno 4,5 % uporabnicah, ki so več kot 6 let uporabljale zdravilo Levosert pojavile simptomatske ciste na jajčnikih, 0,3 % uporabnic pa je prekinilo uporabo zdravila Levosert zaradi ciste na jajčnikih.

V večini primerov ciste na jajčnikih izginejo same od sebe po dveh do treh mesecih opazovanja. Če se to ne zgodi, je priporočljivo nadaljnje spremljanje z ultrazvokom in drugi diagnostični/terapevtski ukrepi. Redko je potrebno kirurško zdravljenje.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Rak dojke

Tveganje pri predmenopavzalnih ženskah

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, predvsem zdravila, ki vsebujejo estrogen in progestagen. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj.

Tveganje za odkritje raka dojke je pri uporabnicah samo progestagenskih načinov (POP, vsadki in injekcije), vključno z zdravilom Levosert, morda enakega velikostnega reda kot med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Vendar dokazi v povezavi z zdravili, ki vsebujejo le progestagen, temeljijo na precej manjšem številu uporabnic in so manj prepričljivi kot tisti, ki veljajo za kombinirane peroralne kontraceptive.

Splošne informacije

Toleranca za glukozo: Nizkoodmerni levonorgestrel lahko okvari toleranco za glukozo, uporabnicam zdravila Levosert, ki imajo sladkorno bolezen, je treba kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi.

Pokoitalna kontracepcija: Zdravilo Levosert se ne uporablja za pokoitalno kontracepcijo.

T okvir zdravila Levosert vsebuje barijev sulfat, zato je viden na rentgenskih posnetkih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovo progestagenov lahko poveča sočasno jemanje učinkovin, ki inducirajo jetrne encime za presnovo zdravil, predvsem encimski sistem citokrom P450, npr. antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Po drugi strani je znano, da lahko snovi, ki zavirajo encime, vključene v presnovo zdravil (npr. itrakonazol, ketokonazol), zvišajo koncentracijo levonorgestrela v serumu. Vpliv teh zdravil na kontracepcijsko učinkovitost zdravila Levosert ni znan, verjetno pa glede na lokalni mehanizem delovanja ni velik.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Levosert se ne sme uporabljati, če je ženska noseča, ali obstaja sum, da je noseča. Če ženska slučajno zanosi, medtem ko je nameščen sistem Levosert (glejte poglavje 5), je treba izključiti zunajmaternično nosečnost (glejte poglavje 4.4). Sistem je treba odstraniti takoj, ko je mogoče, ker obstaja veliko tveganje za zaplete med nosečnostjo (splav, prezgodnji porod, okužba in sepsa). Odstranitev zdravila Levosert ali sondiranje maternice lahko prav tako povzroči spontan splav. Če ti posegi niso mogoči, ali če ženska želi ohraniti nosečnost, je žensko treba seznaniti s temi tveganji, takšno nosečnost pa je treba skrbno spremljati. Ženski je treba naročiti, da poroča o vseh simptomih, ki nakazujejo nosečnostne zaplete, npr. krčevite bolečine v trebuhu in zvišano telesno temperaturo.

Lokalna izpostavljenost levonorgestrelu

Poleg navedenega, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za virilizacijo ploda ženskega spola zaradi intrauterine izpostavljenosti levonorgestrelu. Po lokalni izpostavljenosti levonorgestrelu med nosečnostjo zaradi vstavljenega IUS z levonorgestrelom so poročali o posameznih primerih maskulinizacije zunanjih genitalij pri plodu ženskega spola.

Dojenje

Med uporabo IUS z levonorgestrelom se levonorgestrel v zelo majhni količini izloča v materino mleko. Ker ni pričakovati tveganja za otroka, lahko ženska med uporabo zdravila Levosert še naprej doji. Redko so pri uporabnicah IUS z levonorgestrelom med dojenjem poročali o materničnih krvavitvah.

Plodnost

Uporaba IUS z levonorgestrelom po odstranitvi IUS ne spremeni plodnosti ženske.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Levosert nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželene učinki

Neželene učinki so pogostejši v prvih mesecih po vstavitvi in po dolgotrajni uporabi izzvenijo.

Med zelo pogostimi neželenimi učinki (zabeleženimi pri več kot 10 % uporabnic) so krvavitve iz maternice/nožnice, vključno krvavkast izcedek, oligomenoreja, amenoreja (glejte poglavje 5.1) in benigne ciste na jajčnikih.

Pogostnost benignih cist na jajčnikih je odvisna od uporabljenega diagnostičnega postopka. V kliničnih preskušanjih so povečane folikle odkrili pri 12 % uporabnic zdravila Levosert. Večina foliklov je asimptomatskih in izginejo v treh mesecih.

Preglednica spodaj opisuje neželene učinke po MedDRA organskem sistemu. Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Organski sistem	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti: ≥ 1/10	Pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni: ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki: ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Infekcijske in parazitske bolezni	bakterijske okužbe nožnice, vulvovaginalne glivične okužbe			
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje, živčnost, zmanjšanje libida		
Bolezni živčevja		glavobol, migrena, presinkopa	sinkopa	
Žilne bolezni		omotica		
Bolezni prebavil		bolečine/nelagodje v trebuhu, navzea, napihnjenost trebuha, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja	akne		alopecija, hirzutizem, srbenje, ekcem, kloazme/hiperpigmentacija kože	izpuščaj urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu		
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz maternice/nožnice, vključno s krvavkastim izcedkom, oligomenoreja, amenoreja,	bolečine v predelu medenice, dismenoreja, izcedek iz nožnice, vulvovaginitis, občutljivost dojk, bolečine v dojkah,	perforacija maternice* medenična vnetna bolezen, endometritis, cervicitis, normalen bris po	

	benigne ciste na jajčnikih	boleči spolni odnosi (disparevnija), krči maternice	Papanicolaou, razred II	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju zunajmaternična nosečnost			zunajmaternična nosečnost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina med postopkom, krvavitev med postopkom	iztis intrauterinega kontracepcijskega vložka	edemi	
Preiskave		povečanje telesne mase		

*Ta pogostost temelji na podatkih iz velike prospektivne primerjalne neintervencijske kohortne študije pri uporabnicah IUS, ki je pokazala, da sta dojenje v času vstavitve in vstavitve do 36 tednov po porodu neodvisna dejavnika tveganja za perforacijo (glejte poglavje 4.4).

Infekcijske in parazitske bolezni

Po vstavitvi IUS so bili opisani primeri sepse (vključno sepse s streptokoki skupine A) (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost, puerperalno in perinatalno obdobje

Če ženska zanosi z zdravilom Levosert *in situ*, se relativno tveganje za zunajmaternično nosečnost poveča (glejte "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi" in "Plodnost, nosečnost in dojenje").

Motnje reprodukcije in dojk

Pri uporabnicah intrauterinega dostavnega sistem z levonorgestrelom so poročali o primerih raka dojke (pogostnost je neznana; glejte poglavje 4.4).

Naslednji neželeni učinki so bili opisani v povezavi s postopkom vstavitve ali odstranitve zdravila Levosert: bolečina, krvavitev, z vstavitvijo povezana vazovagalna reakcija z omtico ali sinkopo (glejte poglavje 4.4). Postopek lahko tudi izzove epileptičen napad pri bolnicah z epilepsijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Navedba smiselno ni potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni kontraceptivi, plastični maternični vložki z dodatkom progestogenov, oznaka ATC: G02BA03

Levonorgestrel je progestogen, ki se v ginekologiji uporablja na več načinov: kot progestogenska sestavina peroralnih kontraceptivov, pri hormonskem nadomestnem zdravljenju, ali sam za kontracepcijo v zgolj progestogenskih tabletah in podkožnih vsadkih. Levonorgestrel se lahko uporabi tudi neposredno v maternični votlini kot IUS. Ker se hormon v tem primeru sprošča neposredno v ciljni organ, to omogoča zelo nizke dnevne odmerke.

Kontracepcijski mehanizem delovanja IUS z levonorgestrelom temelji predvsem na hormonskih učinkih, ki povzročijo naslednje spremembe:

- preprečitev proliferacije endometrija,
- zgostitev sluzi materničnega vratu; to prepreči prehod semena,
- zavrtje ovulacije pri nekaterih ženskah.

Pričakovati je mogoče, da v manjši meri h kontracepcijskemu učinku sistema pripomore tudi njegova fizična prisotnost v maternici.

Klinična učinkovitost

Kontracepcijsko preskušanje

Zdravilo Levosert, če je vstavljeno skladno z navodili za vstavev, nudi kontracepcijsko zaščito.

Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Levosert so preučevali v velikem kliničnem preskušanju.

Kumulativna stopnja nosečnosti, izračunana kot Pearl Index (PI) pri ženskah, starih od 16 do vključno 35 let, je bila ob koncu prvega leta 0,15 (95 % IZ: 0,02, 0,55) in ob koncu 6. leta 0,18 (95 % IZ: 0,08, 0,33). 19% uporabnic Levoserta je ob koncu prvega leta uporabe postalo amenorejičnih, 27% ob koncu drugega leta uporabe, 37% ob koncu tretjega leta uporabe, 37% ob konca četrtega leta, 40% ob koncu petega leta uporabe in 40% ob koncu šestega leta uporabe.

Pri idiopatski menoragiji IUS z levonorgestrelom verjetno zmanjša izgubo krvi tako, da prepreči proliferacijo endometrija.

Močne menstruacijske krvavitve

V kliničnem preskušanju, ki je vključevalo ženske z močnimi menstruacijskimi krvavitvami (≥ 80 ml na menstruacijski cikel), je zdravilo Levosert v 3 do 6 mesecih zdravljenja bistveno zmanjšalo izgubo menstruacijske krvi. Količina menstruacijske krvi se je pri ženskah z močnimi menstruacijskimi krvavitvami zmanjšala za 88 % po treh mesecev uporabe, 82 % zmanjšanje pa je trajalo do konca študije (12 mesecev). Učinek se je ohranil v podaljšani fazi študije (do 36 mesecev). Močna menstruacijska krvavitev, ki jo povzročijo submukozni miomi je lahko na zdravljenje manj odzivna. Zmanjšana krvavitev pri bolnicah z močno menstruacijsko krvavitvijo pomaga pri povečanju krvnega hemoglobina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Začetno *in-vivo* sproščanje levonorgestrela iz zdravila Levosert, ki znaša 20,1 mikrogramov/dan se zmanjša na 17,5 mikrogramov/dan v prvem letu uporabe in na 8,6 mikrogramov/dan v šestem letu uporabe. Levonorgestrel se sprošča neposredno v maternično votlino z nizkimi plazemskimi

koncentracijami (252 ± 123 pg / mL 7 dni po vstavitvi in 93 ± 45 pg / mL po 6 letih), kar ima za posledico le manjše sistemske učinke.

Farmakokinetika levonorgestrela samega je bila izčrpno raziskana in opisana v literaturi. Razpolovni čas 20 ur velja za najboljšo oceno, čeprav so nekatere študije poročale o vrednosti samo 9 ur, druge pa celo 80 ur. Druga pomembna ugotovitev, ki se sicer sklada z izkušnjami z drugimi sintezni steroidi, je izrazita razlika v hitrostih presnovnega očistka med posameznicami, tudi če je bila učinkovina uporabljena intravensko. Levonorgestrel je v veliki meri vezan na beljakovine (predvsem na spolne hormone vežoč globulin [SHBG]) in se obširno presnovi v veliko število neaktivnih presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na kažejo posebnih tveganj za človeka razen informacij, že navedenih v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Ti podatki temeljijo na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko levonorgestrel predstavlja tveganje za vodne vire.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polidimetilsiloksanski (PDMS) rezervoar
polidimetilsiloksanska (PDMS) membrana
ogrodje iz polietilena nizke gostote v obliki črke T z 20 do 24 % barijevega sulfata
polipropilenske niti
moder bakrov ftalocianin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini. Vrečko shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Levosert (intrauterini dostavni sistem z inserterjem) je posamezno pakirano v termično obdelan pretisni omot s folijo, ki se jo lahko odstrani (TYVEK – polietilen).

Velikost pakiranja:

Enojno pakiranje intrauterinega dostavnega sistema (IUS) z inserterjem.

Petkratno pakiranje enega intrauterinega dostavnega sistema (IUS) z enim inserterjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Postopek vstavitve je drugačen kot pri intrauterinih vložkih, zato je treba poseben poudarek nameniti učenju pravilnega načina vstavljanja. Posebna navodila za vstavljanje so v pakiranju. Zdravilo Levosert je pripravljeno v sterilnem pakiranju, ki se ga ne sme odpreti, dokler ni to potrebno zaradi vstavitve. Z vsakim sistemom je treba ravnati upoštevaje aseptične previdnostne ukrepe. Če je pečat na sterilnem pakiranju pretrgan, je treba sistem v pakiranju zavreči v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z nevarnimi biološkimi odpadki. Na takšen način je treba zavreči tudi odstranjeno zdravilo Levosert in inserter. Z zunanjo ovojnino in notranjim pretisnim omotom je mogoče ravnati kot z gospodinjskimi odpadki.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Madžarska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02074/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 11. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 18. 11. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.01.2023