

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Levosert SHI 20 mikrogramov/ 24 ur intrauterini dostavni sistem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKASESTAVA

Učinkovina je levonorgestrel.

En intrauterini dostavni sistem vsebuje 52 mg levonorgestrela. Začetna hitrost sproščanja je 20 mikrogramov na dan, po 8 letih le ta postopoma pade za približno 70%.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Intrauterini dostavni sistem (IUS).

Izdelek obsega inserter in IUS z levonorgestrelom (Slika 1). Inserter je delno prednapolnjen z levonorgestrelom IUS. IUS je sestavljen iz ogrodja v obliki črke T, izdelanega iz polietilenske plastike (T ogrodje) z rezervoarjem s hormonom, ki je pritrjen na ogrodje oblike črke T (Slika 1a). Rezervoar hormona je pokrit z motno membrano. T ogrodje ima zanko na koncu navpičnega nosilca in dva vodoravna kraka na drugem koncu. Modra nit za odstranjevanje je pritrjena na zanko navpičnega konca T ogrodja. T ogrodje zdravila Levosert SHI vsebuje barijev sulfat, zato je viden na rentgenskih posnetkih. Velikost T ogrodja je 32×32 mm, premer insercijske cevke pa 4,8 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija.

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levosert SHI pri indikaciji za kontracepcijo učinkuje osem let in ima pri indikaciji zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev dokazano učinkovitost tri leta. Zato je treba zdravilo Levosert SHI odstraniti ali zamenjati po 8 letih uporabe ali prej, če se močne ali moteče menstrualne krvavitve ponovijo.

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

Začetno zdravljenje

Pri ženskah v rodni dobi je treba zdravilo Levosert SHI 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 SHI lahko vstavite tudi takoj po splavu v prvem trimesečju.

### *Pediatrična populacija*

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

### *Jetrna okvara*

Zdravilo Levosert SHI 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 SHI 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 odstranjevanje).

### Kako vstaviti zdravilo Levosert SHI

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

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

Zdravilo Levosert SHI 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.

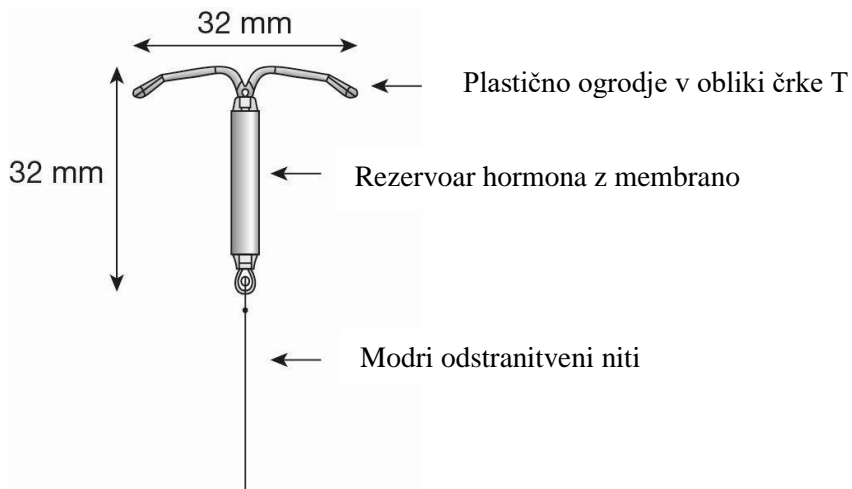
Zdravilo Levosert SHI (Slika 1a) je na voljo v zapečatenem pretisnem omotu z odstranljivo folijo in ga je treba vstaviti v maternično votlino s priloženim inserterjem (Slika 1b); pri tem je treba natančno upoštevati navodila za vstavitev.

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 materničnimi vložki (IUD), ki ste jih uporabljali prej.**

Opis

**Slika 1a: Levosert SHI intrauterini dostavni sistem (IUS)**



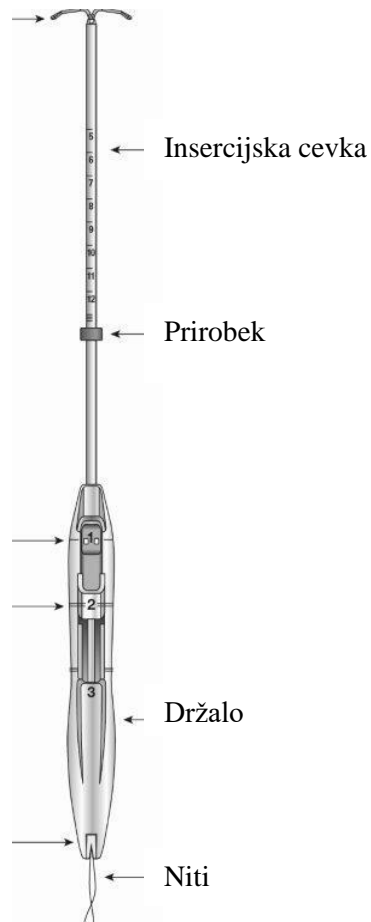
**Slika 1b: Levosert SHI IUS z inserterjem**

Levosert SHI IUS

MODRI drsnik

ZELENI drsnik

Razcep



## Slika 2: Insercijska drsnika



- Levosert SHI je pakiran delno prednapolnjen znotraj insertnika. Niti potekata skozi insercijsko cevko in izstopata skozi odprtino v držalu na razcepu.
- Držalo inserterja vsebuje MODRI drsnik, označen s številko 1 in ZELENI drsnik, označen s številko 2, držalo pa je označeno s številko 3, za pomoč pri postopku vstavljanja.
- S premikanjem drsnikov dosežemo položaje, potrebne za dokončanje postopka vstavljanja.

### Pogoji uporabe

1. Ženskam v rodni dobi je treba zdravilo Levosert SHI vstaviti v sedmih dneh po začetku menstruacije. Z novim sistemom ga lahko nadomestite kadar koli med ciklusom.
2. Zelo priporočljivo je, da zdravilo Levosert SHI vstavljajo le zdravniki/zdravstveni delavci, ki so opravili zadostno usposabljanje in so pred vstavitvijo zdravila Levosert SHI natančno prebrali ta navodila.
3. Zdravilo Levosert SHI 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 ustrezno 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. Primitite maternični vrat s tenakulumom in rahlo potegnite, da boste izravnali uravnano kanal materničnega vratu in maternične votline.
8. S histerometrijo določite globino maternice. Če je globina maternice manjša od 5,5 cm, postopek prekinite.

## Priprava na vstavitvev

### **Korak 1: Odprtje sterilnega pakiranja Levosert SHI**

- Odstranite zapečaten pretisni omot, ki vsebuje Levosert SHI iz ovojnine.
- Preglejte zapečaten pretisni omot in sistema ne uporabite, če so notranja ovojnina, izdelek ali IUS poškodovani.
- Pretisni omot položite na ravno površino z odstranljivo folijo obrnjeno navzgor.
- Odstranite folijo.

### **Korak 2: Odstranitev inserterja iz pretisnega omota (Slika 3)**

#### **Slika 3**

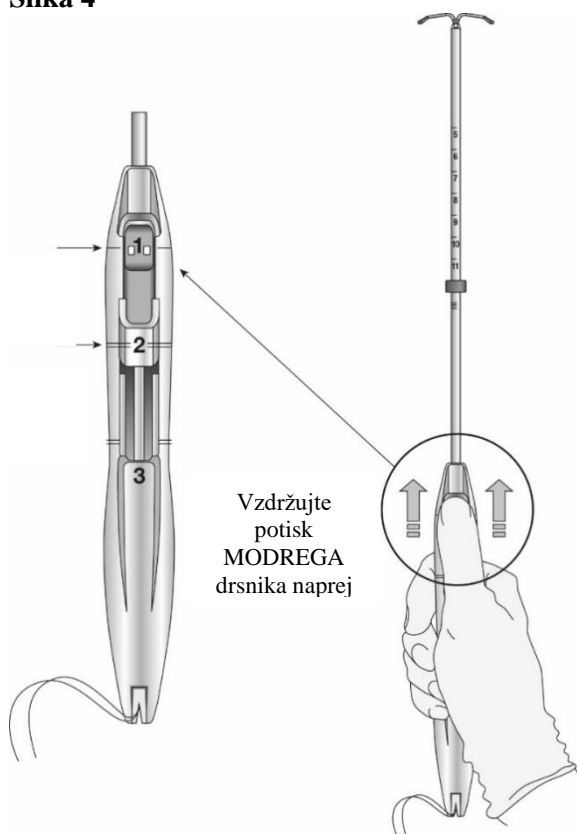


- Za odstranitev inserterja iz pretisnega omota, primite držalo pod drsnikoma in ga nežno zavrtite (Slika 3).

**OPOMBA:** Ne poskušajte odstraniti inserterja z vlečenjem cevke.

### Korak 3: Potisnite drsnika popolnoma naprej za napolnitev Levosert SHI (Slika 4)

Slika 4

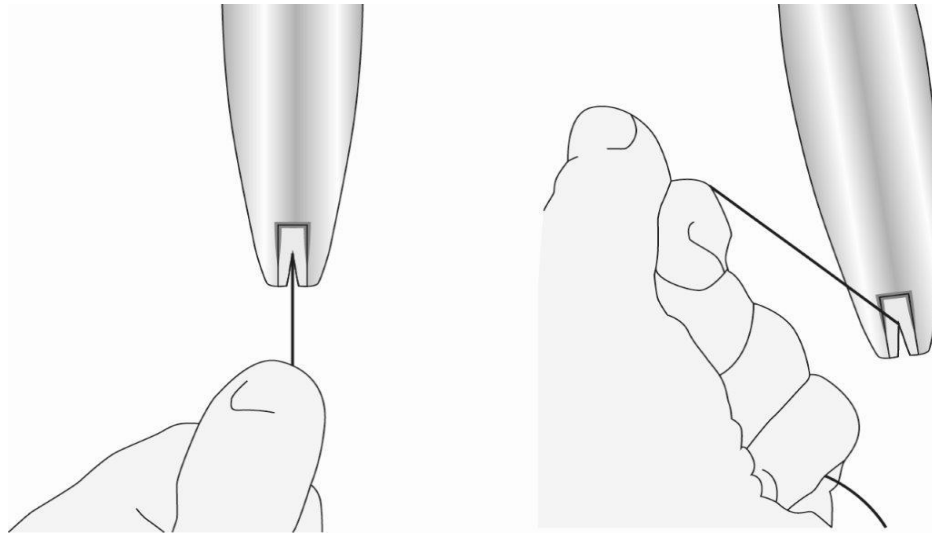


- MODRI drsnik (označen s številko 1) ima enovrstično oznako, ki se bo poravnala z enovrstično oznako držala.
- ZELENI drsnik (označen s številko 2) ima dvovrstično oznako, ki se bo poravnala z dvovrstično oznako držala.
- Primite držalo, tako da palec ali prst držite v utoru MODREGA drsnika (nad številko 1), in **potisnite naprej**, hkrati pa zagotovite, da sta oba drsnika **popolnoma naprej**.

#### Korak 4: Vstavite Levosert SHI v inserter

- Prepričajte se, da sta kraka IUS vodoravna (poravnana z vodoravno ravnino držala in prirobnika); po potrebi prilagodite vrtenje IUS z uporabo ravne sterilne površine pakiranja.
- Medtem ko vzdržujete **potisk** modrega drsnika **naprej**, nežno povlecite niti **naravnost** nazaj, da vstavite Levosert SHI v insercijsko cevko. Prepričajte se, da obe niti vlečete z enakomerno silo. Potegnite niti navzgor ali navzdol, da se **zakleneta** v razcep na spodnjem delu držala (Slika 5); niti morate zakleniti v razcep, da preprečite premik IUS z vrha insercijske cevke. Ko se niti zakleneta v razcep, **ju nehalite držati**.

Slika 5: Zaklepanje niti v razcep



- Ko je IUS napolnjen, še naprej vzdržujte **potisk** MODREGA drsnika **naprej**, da ohranite pravilen položaj IUS.
- Ko je IUS pravilno napolnjen, je popolnoma znotraj insercijske cevke s konicama krakov, ki tvorita polkroglasto kupolo na vrhu cevke (Slika 6, Povečava 1).

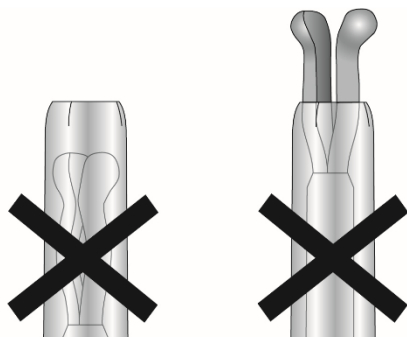
Slika 6: Položaj IUS znotraj insercijske cevke

#### Povečava 1



Bunčici na lateralnih krakih morata biti tesno ena nasproti druge, rahlo nad zgornjim koncem insercijske cevke (Povečava 1).

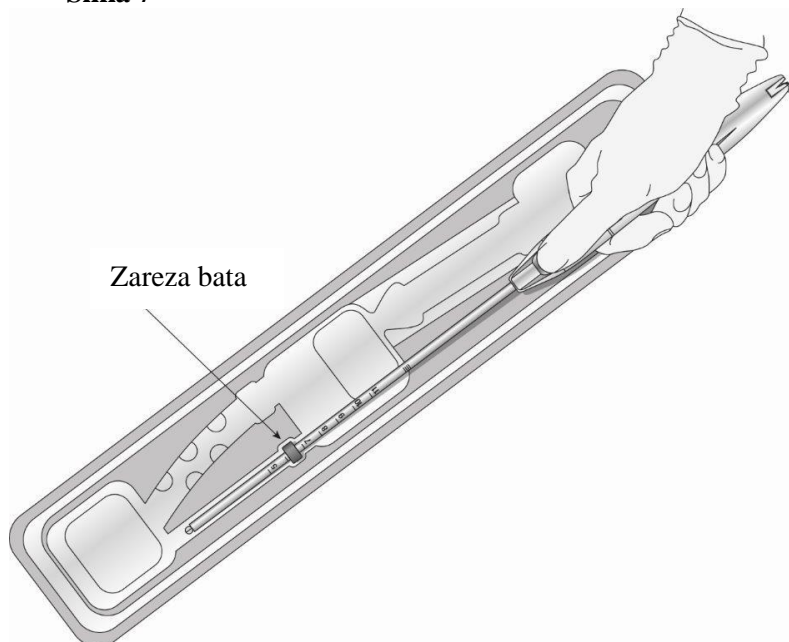
## Povečava 2



- Če IUS ni pravilno napolnjen (Povečava 2), ga ne poskušajte vstaviti.
- Za ponovno polnjenje Levosert SHI:
  - S palcem potisnite MODRI drsnik nazaj, dokler se utor ne poravna z ZELENIH drsnikom, da sprostite IUS.
  - Ročno povlecite niti iz razcepa.
  - Vrnite MODRI drsnik v položaj naprej in ponovite korake polnjenja.

## Korak 5: Nastavitev prirobka (Slika 7)

Slika 7



- Namestite prirobek na sondirano vrednost izmerjene globine maternice. Za nastavitev položite plosko stran prirobka v zarezo bata (Slika 7), ali uporabite ravno sterilno površino pakiranja. Po potrebi potisnite insercijsko cevko, da se prirobek premakne na pravilno izmerjeno vrednost. Ploska stran prirobka mora vedno ostati vodoravna z držalom.

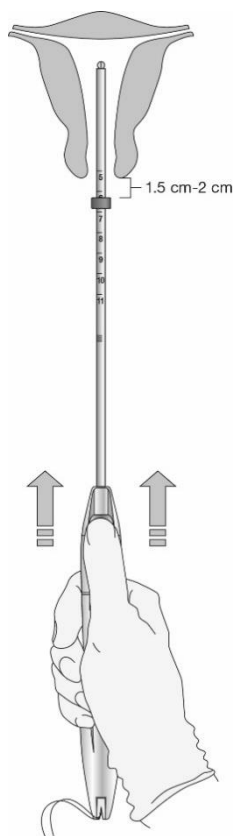
- Če je za prilagoditev anatomske usmeritve maternice potrebna prilagoditev ukrivljenosti insercijske cevke, lahko insercijsko cevko upognete ali poravnate. Pri upogibanju cevke se izogibajte ostrim zavojem, da preprečite upogibanje.

- Ko je prirobek pravilno nameščen, se izogibajte stiku prirobka s predmeti, ki lahko spremenijo njegov položaj (bat, spekulum, tenakulum itd.).

Opomba: Če se morate v katerem koli koraku dotakniti prirobka ali druge sterilne površine, uporabite sterilne rokavice.

## Korak 6: Vstavljanje Levosert SHI v maternico (Slika 8)

Slika 8

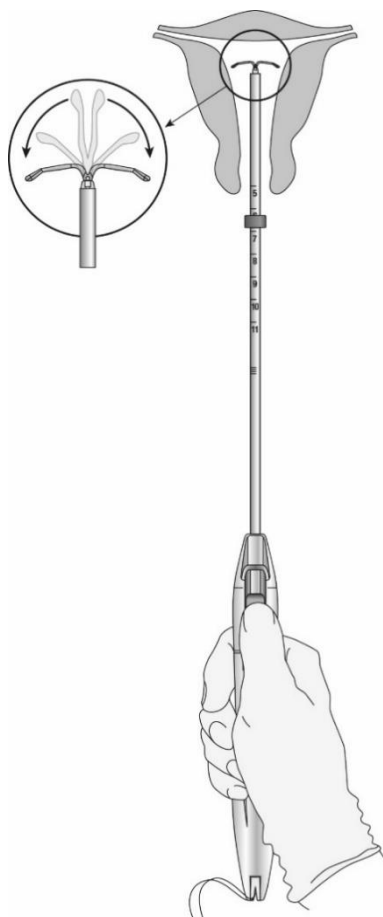
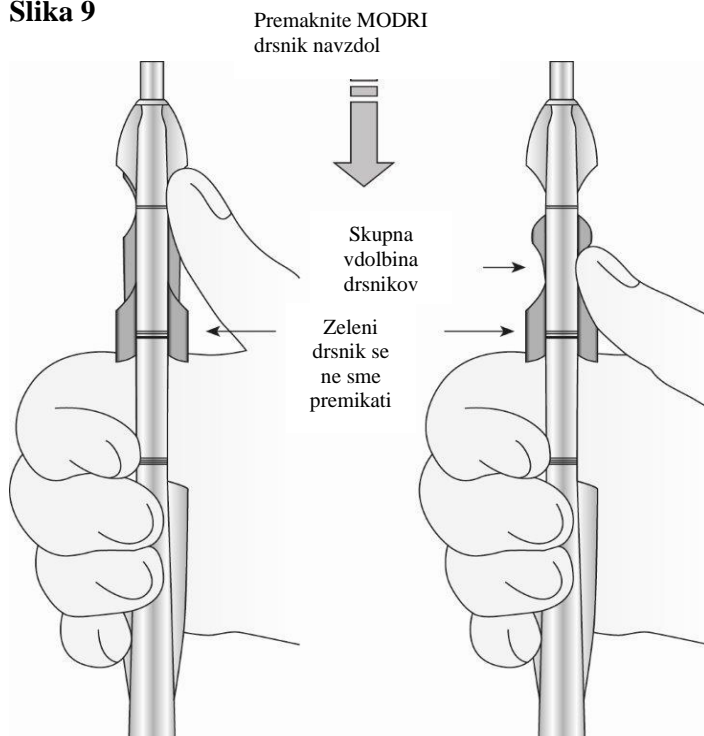


Vzdržujte potisk  
MODREGA  
drsnika naprej

- Nežno potisnite na tenakulum in vzdržujte potisk MODREGA **drsnika naprej**, medtem ko vstavljate napolnjeno insercijsko cevko skozi maternični vrat. Cevko pomikajte naprej, dokler zgornji rob prirobka ni 1,5 – 2 cm od zunanjega materničnega vratu (Slika 8). Vzdržujte potisk MODREGA drsnika naprej skozi celoten process vstavljanja.
  - Prirobka NE pomikajte proti materničnemu vratu.
  - Inserterja NE potiskajte na silo. Če je potrebno, dilatirajte kanal materničnega vratu.

## Korak 7: Sprostitev in odpiranje krakov IUS

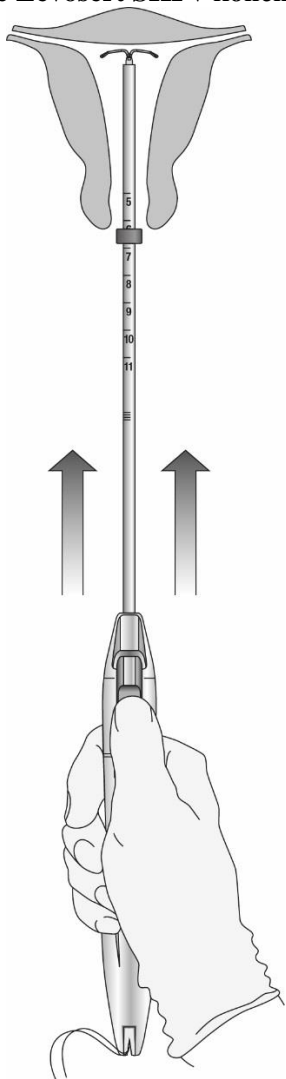
Slika 9



- S palcem ali prstom nežno potisnite nazaj le MODRI drsnik, dokler ne začutite upora. MODRI in ZELENI drsnik se združita in tvorita skupno vdolbino drsnikov. MODREGA drsnika ne premikajte več kot je potrebno, da ustvarite skupno vdolbino. Vzdržujte ZELENI drsnik tako, da so dvovrstične oznake na drsniku in držalu za vstavljanje poravnane (Slika 9). To bo omogočilo, da se kraka IUS odpreta v spodnjem delu maternice. Drsnikov ne vlecite nazaj, ker bi to lahko povzročilo prezgodnjo sprostitvev IUS na napačnem mestu.

Počakajte 10 – 15 sekund da se kraka IUS popolnoma razpreta.

**Slika 10: Premaknite Levosert SHI v končni položaj**

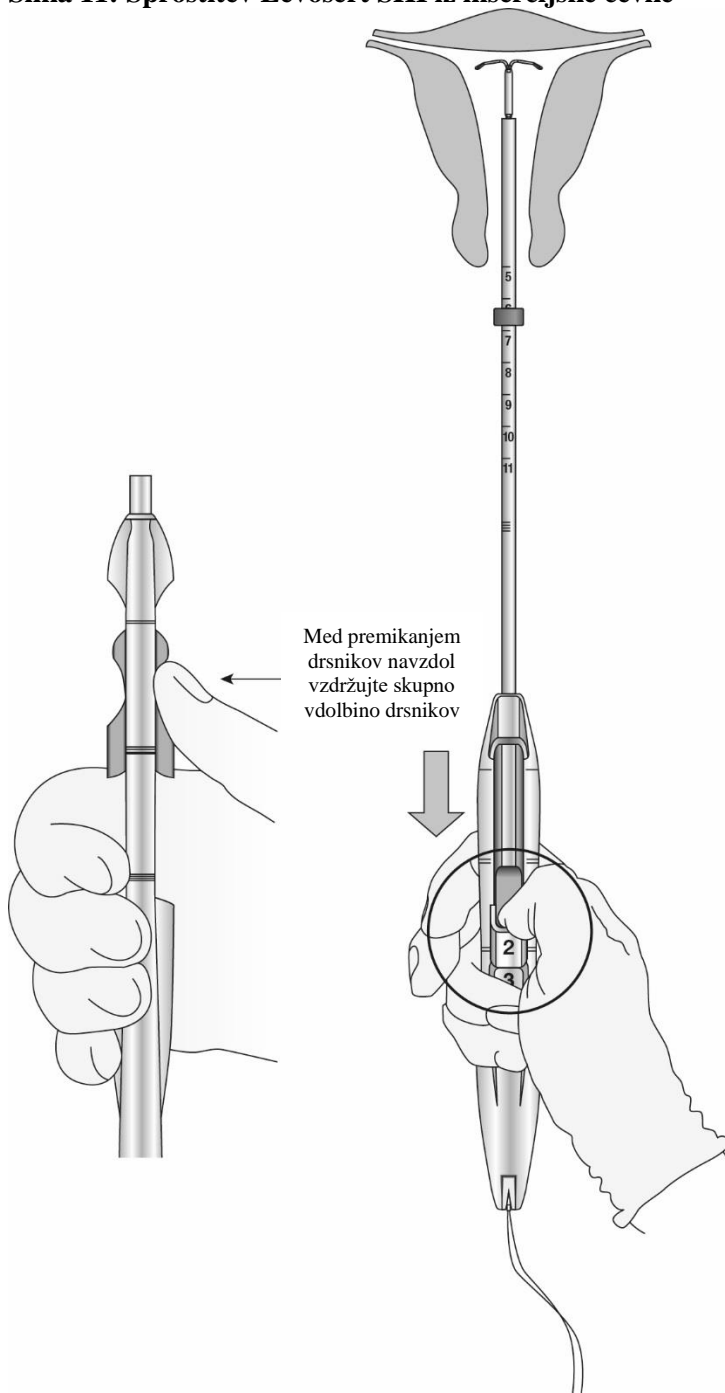


- Ne da bi premaknili drsnika, premaknite insercijsko cevko dokler se prirobek ne dotakne materničnega vratu. Če naletite na odpor fundusa, prenehajte z vstavljanjem. Levosert SHI je sedaj v končnem položaju (Slika 10).

Opomba: Končni položaj je pomemben za preprečevanje iztisa.

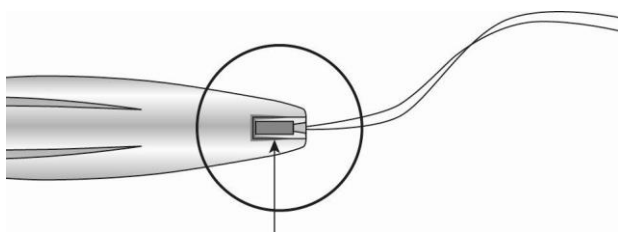
## Korak 8: Sprostitev Levosert SHI in zaključek postopka

Slika 11: Sprostitev Levosert SHI iz insercijske cevke



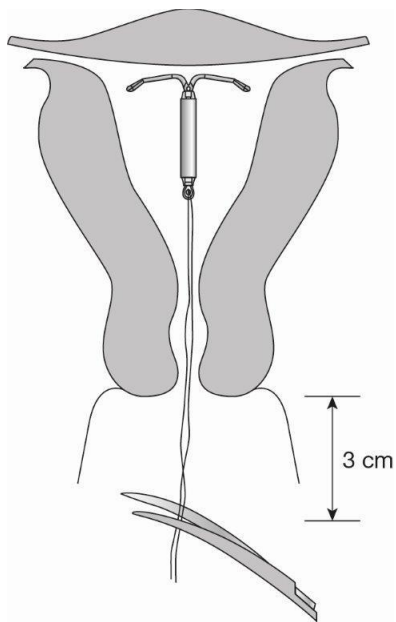
- Medtem ko držite inserter na mestu in ohranjate njegov položaj v stiku z materničnim vratom, pomikajte **oba** drsnika (MODRI in ZELENI) hkrati, medtem ko držite skupno vdolbino drsnikov navzdol, proti številki 3 na držalu (Slika 11), dokler se ne zasliši klik in je viden ZELENI indikator na dnu držala (Slika 12).

Slika 12: Viden je zeleni indikator in iz razcepa se sprostijo niti



- Oglejte si razcep, da se prepričate, da sta niti pravilno sproščeni (Slika 12); če nista sproščeni ali če se klik ne zasliši, primite niti in ju nežno povlecite iz razcepa.

**Slika 13: Niti odrežite približno 3 cm od materničnega vratu**



- Izvlecite inserter iz maternice.
- Z ostrimi škarjami s topimi konicami odrežite niti IUS pravokotno na dolžino niti, tako da ostane približno 3 cm niti zunaj materničnega vratu (Slika 13).

Opomba: Ne odrežite niti pod kotom, ker lahko ostanejo ostri konci.

- Pri rezanju niti jih ne napenjajte in ne vlecite, da preprečite premik IUS.

Vstavitev Levosert SHI je zdaj končana.

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

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

## **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. Samo klinični pregled (vključno s preverjanjem niti) morda ne bo zadostoval za izključitev delne perforacije. 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si) spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

### **Kako odstraniti zdravilo Levosert SHI**

Zdravilo Levosert SHI odstranite tako, da s prijemalnimi kleščami (forcepsom) previdno potegnete niti. Uporaba prekomerne sile/ostrih predmetov pri odstranjevanju lahko povzroči zlom sistema. Če niti nista vidni, vložek pa je v maternični votlini, ga lahko odstranite s tankim tenakulumom ali pripomočkom za izvlek intrauterinih 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. Za zagotovitev neprekinjene kontracepcije vstavite nov sistem takoj ali pa uvedite uporabo alternativne kontracepcijske metode.

Po odstranitvi zdravila Levosert SHI je treba sistem pregledati in se prepričati, da je nepoškodovan in v celoti odstranjen. Med težavnim odstranjevanjem je bilo v posameznih primerih opisano, da je cilindar s hormonom zdrsnil čez vodoravna kraka 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 katero koli 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 SHI ne varuje pred okužbami s HIV (AIDS-om) 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 SHI uporabljati previdno

Zdravilo Levosert SHI je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi zdravila Levosert SHI, 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 katera koli trenutno prisotna embolična bolezen,
- akutna venska trombembolija.

Zdravilo Levosert SHI 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 SHI je potrebno vzpodbuditi k opustitvi kajenja.

### Opozorila in previdnostni ukrepi za vstavev/odstranitev

*Splošne informacije:* Vstavitev in odstranitev lahko spremlja bolečina in krvavitve. Če je vstavitev težavna in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, 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 SHI 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 preglednico 1). Ta dejavnika tveganja sta neodvisna od vrste vstavljenega IUS/IUD.

Preglednica 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 vstavev 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 SHI, 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 SHI ni treba odstraniti, razen če simptomi ne minejo v naslednjih 72 urah, ali če ženska želi odstranitev. Zdravilo Levosert SHI je treba odstraniti, če se ženski ponavlja endometritis ali okužbe v medenici, ali če ima hudo akutno okužbo.

#### Zapleti, ki povzročijo odpoved

*Iztis:* V kliničnih preskušanjih z zdravilom Levosert SHI 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 SHI 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 SHI zmanjšuje obilnost menstruacije, je močnejša menstruacija lahko znak iztisenjenja.

Tveganje za iztis je povečano pri

- ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi (tudi pri ženskah, ki uporabljajo zdravilo

- Levosert SHI 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 SHI ter ji svetovati, da se v primeru, ko ne more otipati izvlečnih niti, posvetuje z zdravnikom. Dokler položaj zdravila Levosert SHI ni potrjen, je treba uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Delni iztis lahko zmanjša učinkovitost zdravila Levosert SHI.

Delno iztisnjeno zdravilo Levosert SHI 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.

#### Nepравilnosti krvavitve

*Neredne krvavitve:* Zdravilo Levosert SHI 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 SHI 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. Za več informacij o amenoreji glejte poglavje 5.1.

*Pregled nasvetov za zdravljenje menoragije:* Zdravilo Levosert SHI 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 SHI 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 SHI je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,12 na 100 žensk-let. Ženske, ki razmišljajo o uporabi zdravila Levosert SHI, je treba opozoriti glede znakov, simptomov in tveganj za zunajmaternično nosečnost. Pri ženskah, ki med uporabo zdravila Levosert SHI zanosijo, 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 SHI, ni znano. 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. 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 SHI, v katerega je bilo vključenih 280 žensk, ki so imele močne menstruacijske krvavitve, od katerih je 141 prejelo zdravilo Levosert SHI, so o cistah na jajčnikih (simptomatskih in asimptomatskih) poročali pri 9,9 % bolnicah v 12 mesecih po vstavitvi. V kliničnem preskušanju zdravila Levosert SHI, v katerega je bilo vključenih 1.751 uporabnic, so se pri približno 4,5 % uporabnicah, ki so več kot 6 let uporabljale zdravilo Levosert SHI pojavile simptomatske ciste na jajčnikih, 0,3 % uporabnic pa je prekinilo uporabo zdravila Levosert SHI 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 progesteron. 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 progesteronskih načinov (POP, vsadki in injekcije), vključno z zdravilom Levosert SHI, morda enakega velikostnega reda kot med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Vendar dokazi v povezavi z zdravili, ki vsebujejo le progesteron, 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 SHI, ki imajo sladkorno bolezen, je treba kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi.

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

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Presnovo progesteronov 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 SHI ni znan, verjetno pa glede na lokalni mehanizem delovanja ni velik.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Zdravila Levosert SHI se ne sme uporabljati, če je ženska noseča, ali obstaja sum, da je noseča. Če ženska slučajno zanosi, medtem ko je nameščen sistem Levosert SHI (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 SHI ali sondiranje maternice lahko prav tako povzročita 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 SHI 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 SHI nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni 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 s krvavkastim izcedkom, oligomenorejo, amenorejo (glejte poglavje 5.1) in benignimi cistami 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 SHI. Večina foliklov je asimptomatskih in izginejo v treh mesecih.

Spodnja preglednica 2 opisuje neželene učinke po MedDRA organskem sistemu. Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti: ≥ 1/10	Pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni: ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki: ≥ 1/10 000 do < 1/1000
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, napihnenost trebuha, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja	akne		alopecija, hirsutizem, srbenje, ekcem, kloazme/hiperpig mentacija kože	izpuščaj, urtikarija
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			zunajmaternična nosečnost	
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz maternice/nožni ce, vključno s krvavkastim izcedkom, oligomenoreja, amenoreja, benigne ciste na jajčnikih	bolečine v predelu medenice, dismenoreja, izcedek iz nožnice, vulvovaginitis, občutljivost dojk, bolečine v dojkah, boleči spolni odnosi (disparevnija), krči maternice	perforacija maternice*, medenična vnetna bolezen, endometritis, cervicitis, normalen bris po Papanicolaou, razred II	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina med postopkom, krvavitev med postopkom	iztis intrauterinega kontracepcijskega vložka	edemi	
Preiskave		povečanje telesne mase		

\* Ta pogostnost temelji na podatkih iz velike prospektivne primerjalne neintervencijske kohortne študije pri uporabnicah IUS/IUD, ki je pokazala, da sta dojenje v času vstavitve in vstavitev do 36 tednov po porodu neodvisna dejavnika tveganja za perforacijo (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih z levonorgestrelom IUS, ki so izključevala doječe matere, je bila pogostost perforacije "redka".

#### *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 SHI *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 sistema 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 SHI: bolečina, krvavitev, z vstavitvijo povezana vazovagalna reakcija z omotico 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Intrauterini kontraceptivi (maternični vložki), 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.

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

#### Klinična učinkovitost

##### *Kontracepcijsko preskušanje*

Zdravilo Levosert SHI, če je vstavljeno skladno z navodili za vstavitve, nudi kontracepcijsko zaščito, ki se kot kaže ne razlikuje glede na rodno dobo, raso ali indeks telesne mase. Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Levosert SHI so preučevali v velikem kliničnem preskušanju. Kumulativna stopnja nosečnosti,

izračunana kot Pearlov indeks (PI) pri ženskah, ob vključitvi v študijo starih od 16 do vključno 35 let, je bila ob koncu prvega leta 0,15 (95 % IZ: 0,02, 0,55) in ob koncu 8. leta 0,18 (95 % IZ: 0,09, 0,33).

Kumulativni PI in PI po posameznih letih so prikazani v spodnji preglednici:

Preglednica 3: Kumulativni PI in PI po posameznih letih v populaciji primarne učinkovitosti (16-35 let ob vključitvi v študijo):

Leto	Število nosečnosti	Število udeleženk*	Kumulativno			Po posameznih letih		
			Cikli	PI	(95% IZ)	Cikli	PI	(95% IZ)
<b>Leto 1</b>	2	1276	17 175	<b>0,15</b>	(0,02, 0,55)	17 175	0,15	(0,02, 0,55)
<b>Leto 2</b>	4	1035	31 380	<b>0,25</b>	(0,09, 0,54)	14 205	0,37	(0,10, 0,94)
<b>Leto 3</b>	1	860	43 140	<b>0,21</b>	(0,08, 0,43)	11 760	0,11	(0,00, 0,62)
<b>Leto 4</b>	1	720	53 031	<b>0,20</b>	(0,08, 0,39)	9 891	0,13	(0,00, 0,73)
<b>Leto 5</b>	1	597	61 368	<b>0,19</b>	(0,09, 0,36)	8 337	0,16	(0,00, 0,87)
<b>Leto 6</b>	0	500	68 284	<b>0,17</b>	(0,08, 0,33)	6 916	0,00	(0,00, 0,69)
<b>Leto 7**</b>	2	406	73 930	<b>0,19</b>	(0,10, 0,35)	5 646	0,46	(0,06, 1,66)
<b>Leto 8**</b>	0	302	78 229	<b>0,18</b>	(0,09, 0,33)	4 299	0,00	(0,00, 1,12)

IZ = interval zaupanja, PI = Pearlov indeks

\* ki so zaključile zadevno leto

\*\*406 in 302 udeleženk, ki so zaključile 7. oziroma 8. leto, 380 in 257 udeleženk je bilo na začetku posameznega leta uporabe starih  $\leq 39$  let

Podporne analize za 7. in 8. leto za nekumulativni PI po posameznih letih, pri katerih so bili iz imenovalca izključeni 28-dnevni cikli, med katerimi je udeleženka poročala o enem ali več dneh uporabe druge kontracepcijske metode, in z uporabo podskupine populacije učinkovitosti, omejene na udeleženke, stare 35 let ali manj na začetku leta, so pokazale skupno  $3\,873 \times 28$ -dnevni ciklov s PI 0,67 (0,08, 2,42) za 7. leto oziroma skupno  $2\,677 \times 28$ -dnevni ciklov s PI 0,00 (0,00, 1,79) za 8. leto.

19 % uporabnic Levoserta SHI je ob koncu prvega leta uporabe postalo amenoroičnih, 27 % ob koncu drugega leta uporabe, 36 % ob koncu tretjega leta uporabe, 37 % ob konca četrtega leta uporabe, 40 % ob koncu petega leta uporabe, 40 % ob koncu šestega leta uporabe, 39 % ob koncu sedmega leta uporabe in 39 % ob koncu osmega leta uporabe.

#### Močne menstruacijske krvavitve

V kliničnem preskušanjju, ki je vključevalo ženske z močnimi menstruacijskimi krvavitvami ( $\geq 80$  ml na menstruacijski cikel), je zdravilo Levosert SHI 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). Močna menstruacijska krvavitev, ki jo povzročijo submukozni miomi je lahko na zdravljenje manj odzivna. Učinek se je ohranil v podaljšani fazi študije (do 36 mesecev). 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 SHI, ki znaša 20,4 mikrogramov/dan se zmanjša na 17,7 mikrogramov/dan v prvem letu uporabe, 15,3 mikrogramov/dan v drugem letu, 13,3 mikrogramov/dan v tretjem letu, 11,5 mikrogramov/dan v četrtem letu, 10,0 mikrogramov/dan v petem letu, 8,7 mikrogramov/dan v šestem letu, 7,5 mikrogramov/dan v sedmem letu in 6,5 mikrogramov/dan v osmem letu uporabe. Levonorgestrel se sprošča neposredno v maternično votlino z nizkimi plazemskimi koncentracijami ( $252 \pm 123$  pg/mL 7 dni po vstavitvi in  $88 \pm 37$  pg/mL po 8 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 sintezniimi 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 vežočič globulin [SHBG]) in se obširno presnovi v veliko število neaktivnih presnovkov.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne 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 ovojnnini. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnnine in vsebina

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

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 rokovanje 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 SHI 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.

Ko je zdravilo Levosert SHI vstavljeno, je inserter treba zavreči.

Učinkovina levonorgestrel je obstojna v okolju.

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 SHI 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 Budimpešta  
Madžarska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/02074/003-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13.11.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 5. 2024