

Brošura za zdravstvene radnike

Ova brošura sadrži informacije o upotrebi leka **Levosert**[®] (levonorgestrel, 52 mg, intrauterini dostavni sistem (IUS), nosilac dozvole Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt) i ima za cilj minimizaciju rizika od grešaka prilikom primene do kojih dolazi zbog neraspoznavanja različitih vrsta IUS, smanjenje rizika od vanmaterične trudnoće i pružanje informacija o uslovima i načinu primene leka. Ovom brošurom se osigurava da zdravstveni radnici koji propisuju i primenjuju IUS Levosert, kao i pacijenti, budu upoznati sa posebnim zahtevima u pogledu bezbednosti i da u skladu sa njima i postupaju.

Deo 1. Informacije o karakteristikama IUS Levosert

Kako biste razlikovali Levosert od intrauterinih dostavnih sistema sa levonorgestrelom drugih proizvođača, molimo Vas da pročitate važeće Sažetke karakteristika leka za svaki od ovih proizvoda.

Karakteristike leka

Terapijske indikacije i dužina primene:

- Levosert je indikovano za kontracepciju u trajanju do 6 godina.
- Levosert je takođe indikovano za lečenje obilnih menstrualnih krvarenja u trajanju do 5 godina.

Molimo Vas da obratite pažnju da intrauterini dostavni sistemi sa levonorgestrelom različitih proizvođača mogu da imaju različite indikacije i različito vreme trajanja primene.

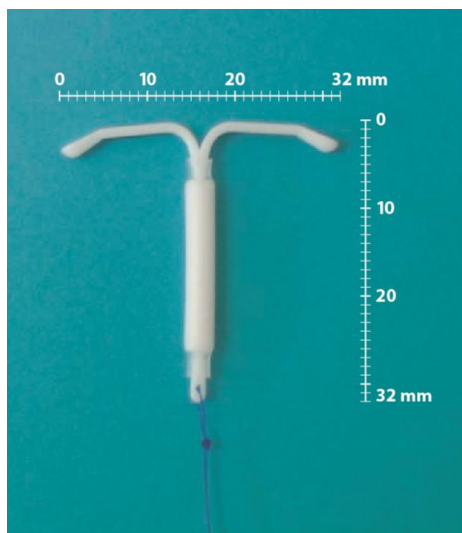
Farmaceutski oblik i brzina oslobađanja leka

Levosert je fleksibilan plastični uređaj u obliku slova T koji se postavlja u šupljinu (kavum) materice i kontinuirano oslobađa levonorgestrel (LNG). Ukupan sadržaj LNG, maksimalno trajanje primene, izgled sistema i prosečne brzine oslobađanja LNG *in vivo* prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Glavne karakteristike IUS Levosert

	Levosert
Ukupan sadržaj LNG u mg	52
Maksimalno trajanje primene u godinama	6 (kontracepcija) 5 (obilno menstrualno krvarenje)
Veličina T-tela u mm	32 x 32
Prečnik insercione cevi u mm	4,8
Srebrni prsten za lakšu detekciju ultrazvukom	ne
Boja konaca za uklanjanje	plava
Inicijalno oslobađanje u µg/24 h	20,1
Brzina oslobađanja nakon godinu dana u µg/24 h	17,5
Brzina oslobađanja nakon 6 godina u µg/24 h	8,6

Spoljašnji izgled:



Slika 1: Veličina i boja

Izgled na rendgenskom i ultrazvučnom snimku:

T-telo IUS Levosert sadrži barijum sulfat, kontrastno sredstvo za rendgensko snimanje, zbog čega je vidljivo na rendgenskom snimku. Izgled na ultrazvučnom snimku je prikazan na Slici 2.



Slika 2. Levosert-sagitalna ravan (2D snimak)

Uslovi za primenu i priprema za inserciju

Levosert je indikovano za kontracepciju i lečenje obilnih menstrualnih krvarenja. Kod žena u reproduktivnom periodu, Levosert se postavlja u matericu u roku od sedam dana od početka menstruacije. Može biti zamenjen novim sistemom u bilo kom trenutku ciklusa. Da bi se smanjio rizik od perforacije uterusa, inserciju nakon porođaja treba odložiti do potpune involucije uterusa. Sistem ne treba postavljati pre nego što prođe šest nedelja od porođaja. Ukoliko pacijentkinja ima značajno postpartalno krvarenje i/ili bol, pre insercije treba isključiti infekciju ili druge uzroke. Levosert se može postaviti neposredno nakon prekida trudnoće u prvom trimestru.

Strogo se preporučuje da Levosert postavljaju isključivo lekari/zdravstveni radnici koji su prošli odgovarajuću obuku. Pre postavljanja potrebno je utvrditi veličinu i položaj materice i isključiti potencijalne kontraindikacije i trudnoću. Levosert se dostavlja u sterilnom pakovanju i ne sme da se koristi ukoliko je unutrašnje pakovanje otvoreno ili oštećeno.

Za detaljne instrukcije o postavljanju IUS Levosert molimo Vas da pažljivo pročitate Sažetak karakteristika leka/Uputstvo za lek. Takođe Vas molimo da, nakon insercije IUS Levosert, popunite *Karticu za pacijentkinju* i date je pacijentkinji kao podsetnik.

Deo 2. Informacije o vanmateričnoj trudnoći

Incidenca vanmaterične trudnoće

Zabeležena incidenca vanmaterične trudnoće varira tokom vremena i u zavisnosti od populacije pacijentkinja. Na osnovu dostupnih podataka (hospitalizacije, evidencija zdravstvenog osiguranja) teško je proceniti incidencu vanmaterične trudnoće, zato što se smanjilo bolničko lečenje vanmateričnih trudnoća, dok se broj višestrukih ambulantnih pregleda za pojedinačne vanmaterične trudnoće povećao.¹ Pored toga, s obzirom da se incidenca izražava kao broj vanmateričnih trudnoća na 1 000 trudnoća, teško ju je sa preciznošću odrediti, s obzirom da rani pobačaji, koji se ne završe porođajem ili hospitalizacijom, često ostaju nezabeleženi.

Reprezentativna ispitivanja stope vanmateričnih trudnoća uključuju:

- Ispitivanje jedne velike zdravstvene mreže u periodu od 1997. do 2000. godine, pokazalo je stopu od 20,7 na 1000 trudnoća.²
- Manja stopa, 6,4 na 1000 trudnoća, zabeležena je u ispitivanju koje je obuhvatilo preko 200 komercijalnih planova zdravstvenog osiguranja u SAD-u, u periodu od 2002. do 2007.³ Incidenca raste sa starošću: 15 do 19 godina (2,8 na 1000), 20 do 24 (4,4), 25 do 29 (7,4), 35 do 39 (9,9) i 40 do 44 (9,8).
- U ispitivanju rađenom sa korisnicima državnog zdravstvenog osiguranja „*Medicaid*” u 14 država, u periodu od 2004. do 2008. godine, zabeležena je stopa od 14,7 na 1000 trudnoća, a podaci iz tri države uključene u ovo ispitivanje pokazali su pad incidence u periodu od 2000. do 2008. godine.⁴ Pripadnice crne rase su imale 1,5 puta veći rizik u poređenju sa pripadnicama bele rase.
- Stopa učestalosti vanmaterične trudnoće kod žena koje su se javile na odeljenje za urgentnu medicinu zbog krvarenja i /ili bola u prvom trimestru trudnoće kretala se u opsegu od 6 do 16 procenata.⁵

Vanmaterična trudnoća kod žena koje koriste Levosert

Kod korisnica intrauterine kontracepcije apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće je smanjen, budući da se radi o veoma efikasnoj metodi kontracepcije. Apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće je niži nego kod žena koje ne koriste nikakav vid kontracepcije. Iako se apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće ne povećava sa korišćenjem intrauterine kontracepcije, ukoliko do trudnoće dođe dok je intrauterini sistem *in situ*, verovatnoća da će ta trudnoća biti vanmaterična je veća nego u slučaju da do trudnoće dođe kada intrauterina kontracepcija nije *in situ*. Mogućnost vanmaterične trudnoće treba razmotriti u slučaju bola u donjem delu abdomena, naročito ukoliko je povezan sa izostankom menstruacije ili ukoliko žena sa amenorejom počne da krvari.

¹Zane 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.

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

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

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

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

U sprovedenom kliničkom ispitivanju, ukupna incidenca vanmaterične trudnoće sa IUS Levosert iznosila je približno 0,12 na 100 žena-godina. Žene koje razmatraju korišćenje IUS Levosert treba posavetovati o znacima, simptomima i rizicima nastanka vanmaterične trudnoće. Kod žena koje zatrudne dok koriste IUS Levosert mora se uzeti u obzir i proceniti mogućnost nastanka anmaterične trudnoće.

Rizik od vanmaterične trudnoće kod žena koje koriste IUS Levosert i imaju vanmateričnu trudnoću u anamnezi, nije poznat.

Znaci i simptomi vanmaterične trudnoće

Mogućnost vanmaterične trudnoće treba razmotriti u slučaju bola u donjem delu abdomena, naročito ukoliko je povezan sa izostankom menstruacije ili ukoliko žena sa amenorejom počne da krvari. Važno je prepoznati znake i simptome vanmaterične trudnoće što je ranije moguće, kako bi se odmah započelo lečenje. Stoga je od ključnog značaja edukovati žene o znacima i simptomima vanmaterične trudnoće, uključujući sledeće^{6,7,8}:

- Unilateralan abdominalni bol, koji može da bude jak ili dugotrajan. Bol može nastupiti iznenada i naglo ili se postepeno pojačavati tokom nekoliko dana.
- Vaginalno krvarenje. Ovo krvarenje se može razlikovati od menstrualnog (npr. krv može da bude tamnija).
- Dugotrajno krvarenje nakon perioda amenoreje, naročito ukoliko je udruženo sa bolom.
- Uobičajeni simptomi trudnoće, ali sa krvarenjem i vrtoglavicom.
- Bol na vrhu ramena (zato što krv ulazi u abdominalnu šupljinu i prouzrokuje nadražaj dijafragme).
- Jak bol ili kolaps zbog teškog unutrašnjeg krvarenja u kombinaciji sa rupturom.
- Opšti simptomi: dijareja, osećaj slabosti ili bol za vreme defekacije. Ovi simptomi su razlog za zabrinutost jedino ako se jave udruženi sa nekim od gore navedenih specifičnih simptoma.
- Pozitivan test na trudnoću.

Rano dijagnostikovanje vanmaterične trudnoće može da bude teško i može da zahteva brojne preglede. Vanmaterična trudnoća se može potvrditi transvaginalnim ultrazvučnim pregledom i testom na β -hCG iz krvi.⁹

Uticaj na plodnost pacijentkinja

Vanmaterična trudnoća može za posledicu da ima oštećenje ili gubitak reproduktivnog organa (npr. jajovoda), što može nepovoljno da utiče na plodnost žene u budućnosti.

Vanmaterična trudnoća i savetovanje o kontracepciji

Žene treba da budu obaveštene o koristima i rizicima svih dostupnih kontraceptivnih sredstava, uključujući Levosert, kako bi mogle da donesu informisanu odluku. To uključuje savet o individualnim rizicima od vanmaterične trudnoće tokom korišćenja leka Levosert. Žene koje nakon informisanja

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

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

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

⁹Kazandi 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.

izaberu Levosert treba edukovati kako da prepoznaju znakove i simptome trudnoće, naročito vanmaterične trudnoće, kao i da moraju odmah da se obrate lekaru ukoliko primete bilo koji od ovih znakova ili simptoma. Takođe je potrebno informisati žene da u slučaju malo verovatne trudnoće dok koriste Levosert, moraju odmah da se obrate lekaru kako bi se isključila ili potvrdila vanmaterična trudnoća. S obzirom da Uputstvo za lek sadrži iscrpne informacije o riziku od vanmaterične trudnoće, zdravstvenim radnicima koji rade inserciju se savetuje da ga daju pacijentkinjama pre postavljanja IUS Levosert.

Lekar treba da proceni individualni rizik od vanmaterične trudnoće kod svake žene koja razmišlja o izboru IUS Levosert kao kontraceptivnog sredstva. Faktori rizika za vanmateričnu trudnoću uključuju sledeće:

- Prethodna vanmaterična trudnoća¹⁰
- Starosna dob (rizik se povećava sa godinama)¹⁰
- Pušenje (rizik se povećava sa brojem cigareta koje se puše na dan)¹⁰
- Prethodni spontani pobačaj ili namerni prekid trudnoće¹⁰ (mada u drugom ispitivanju veza nije utvrđena – videti fusnotu † za Tabela 2)
- Prethodno postojanje seksualno prenosive bolesti sa zapaljenskom bolešću male karlice¹⁰
- Prethodna operacija jajovoda¹⁰
- Neplodnost u anamnezi¹⁰
- Višestruki seksualni partneri¹⁰
- Endometrioza⁸

Jedno opservaciono ispitivanje sa zdravom kontrolnom grupom je rađeno u cilju procene faktora rizika udruženih sa vanmateričnim trudnoćama, a na osnovu podataka iz registra slučajeva vanmateričnih trudnoća iz regiona Auvergne (Francuska) i drugih opservacionih ispitivanja.¹⁰ U analizu su bila uključena ukupno 803 slučaja vanmaterične trudnoće i 1 683 porođaja, čime je obezbeđena dovoljna statistička snaga da se svi faktori rizika za vanmateričnu trudnoću u potpunosti ispitaju. U Tabeli 2 su predstavljeni statistički značajni glavni faktori rizika za vanmateričnu trudnoću, dobijeni metodom logističke regresije.

Tabela 2. Statistički značajni faktori rizika za vanmateričnu trudnoću prema finalnoj analizi logističkom regresijom (model slučajnih efekata), Registar regije Auvergne, Francuska, 1993-2000.

Varijabla	Prilagođeni OR*	95% CI**	p-vrednost†
Starost žene (godine)			
< 20	0,6	0,2; 2,1	
20–24	0,9	0,7; 1,3	
25–29	1		0,01
30–34	1,3	1,0; 1,7	
35–39	1,4	1,0; 2,0	
≥ 40	2,9	1,4; 6,1	

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.

Varijabla	Prilagođeni OR*	95% CI**	p-vrednost†
Pušenje			
nepušači	1		< 0,001
bivši pušači	1,5	1,1; 2,2	
1-9 cigareta/dan	1,7	1,2; 2,4	
10-19 cigareta/dan	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 cigareta/dan	3,9	2,6; 5,9	
Raniji spontani pobačaji			
nema	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
Raniji namerni prekidi trudnoće			
nema	1		0,05
samo hirurškim putem	1,1	0,8; 1,6	
medikamentozno (ili medikamentozno i hirurški)	2,8	1,1; 7,2	
Ranije seksualno prenosive bolesti			
nema	1		<0,001
da, bez salpingitisa	1,0	0,8; 1,3	
da, sa verovatnim zapaljenskim oboljenjem male karlice ‡	2,1	0,8; 5,4	
da, sa potvrđenim zapaljenskim oboljenjem male karlice §	3,4	2,4; 5,0	
Ranije operacije jajovoda			
ne	1		< 0,001
da	4,0	2,6; 6,1	
Prethodna upotreba oralnih kontraceptiva			
ne	1		0,03
da	0,7	0,5; 1,0	
Neplodnost u anamnezi			
ne	1		< 0,001
< 1 godine	2,1	1,2; 3,6	
1-2 godine	2,6	1,6; 4,2	
> 2 godine	2,7	1,8; 4,2	

Napomena: Prikazani su samo faktori rizika koji su u logističkoj regresiji udruženi sa značajnim trendom (*p-vrednost*) za vanmateričnu trudnoću.

Napomena: Prethodne vanmaterične trudnoće i višestruki seksualni partneri NISU bili uključeni u finalnu analizu logističkom regresijom. Međutim, u univarijantnoj analizi, neprilagođeni OR je bio 12,5 za žene sa 1 ranijom vanmateričnom trudnoćom; 76,6 za žene sa ≥ 2 ranije vanmaterične trudnoće (uz $p < 0,001$ za trend); 1,6 za ukupan broj seksualnih partnera > 5 i 1,0 za ukupan broj seksualnih partnera od 2-5 ($p = 0,003$ za trend).

† U drugom ispitivanju sa zdravom kontrolnom grupom nije uočena značajna povezanost između ranijih spontanih pobačaja i vanmaterične trudnoće.¹¹

‡ Verovatno zapaljensko oboljenje male karlice, praćeno temperaturom, abdominalnim bolom i vaginalnim iscetkom.

§ Zapaljensko oboljenje male karlice potvrđeno laparoskopijom i/ili pozitivnim serološkim testovima na hlamidiju (*Chlamydia trachomatis*)

*OR: količnik verovatnoće

**CI: interval poverenja

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Levosert, koristeći sledeće kontakt podatke:

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.

Vladimira Popovića 6

11070 Novi Beograd, Srbija

Telefon: +381 11 660 8998

Fax: +381 11 660 8958

e-mail: prijava@richter.rs

Ovu Brošuru za zdravstvene radnike možete da pronađete i da preuzmete sa internet stranice Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS): www.alims.gov.rs u delu Farmakovigilanca/Bezbednosne informacije/Upravljanje rizicima

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.