

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levosert[®], 20 mikrograma/24 sata, intrauterini dostavni sistem

INN: levonorgestrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je levonorgestrel (LNG).

Intrauterini dostavni sistem sadrži 52 mg levonorgestrela. Na početku se oslobađa približno 20 mikrograma levonorgestrela na dan. Ta količina se progresivno smanjuje na približno 8,6 mikrograma na dan nakon 6 godina. Prosečna *in vivo* količina LNG koji se oslobađa tokom perioda od 6 godina je približno 14,3 mikrograma na dan.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intrauterini dostavni sistem (IUS).

Proizvod se sastoji od dela za postavljanje u uterus (inserter) i intrauterinog dostavnog sistema (IUS) sa levonorgestrelom, postavljenog na vrh insertera. Sastavni delovi insertera su inserciona cev, klip, graničnik, telo i klizač. Sistem se sastoji od belog ili skoro belog hormonsko-elastomerskog jezgra, postavljenog na telo oblika slova T (T-telo) i prekrivenog neprozirnom cevi, koja reguliše oslobađanje levonorgestrela. T-telo ima petlju na jednom kraju vertikalne osnove i dva horizontalna kraka na drugom kraju. Konci za uklanjanje su zakačeni za petlju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Lečenje obilnih menstrualnih krvarenja. Levosert može biti naročito koristan kod žena sa obilnim menstrualnim krvarenjem kojima je potrebna (reverzibilna) kontracepcija.

4.2. Doziranje i način primene

Početak primene

Kod žena u reproduktivnom periodu, Levosert se postavlja u kavum uterusa unutar sedam dana od početka menstruacije. Može se zameniti novim sistemom u bilo kom delu ciklusa.

Postavljanje nakon porođaja: Da bi se smanjio rizik od perforacije, postavljanje nakon porođaja treba odložiti do potpune involucije uterusa. Intrauterini dostavni sistem ne postavljati pre nego što prođe najmanje šest nedelja nakon porođaja. Ukoliko pacijentkinja ima značajno postpartalno krvarenje i/ili bol, pre postavljanja treba isključiti infekciju ili druge uzroke. IUS Levosert se takođe može postaviti neposredno nakon prekida trudnoće u prvom trimestru.

IUS Levosert je efikasan tokom šest godina u indikaciji kontracepcija i pet godina u indikaciji obilno menstrualno krvarenje. Dakle, treba ga ukloniti nakon 5 ili 6 godina primene, u zavisnosti od indikacije.

Ukoliko korisnica želi da nastavi da primenjuje isti metod, novi sistem se može postaviti u isto vreme, i u tom slučaju nije potrebna dodatna zaštita.

Pedijatrijska populacija

IUS Levosert nije ispitivan kod pacijenata uzrasta ispod 16 godina. IUS Levosert ne treba primenjivati pre menarhe.

Oštećenje funkcije jetre

Primena IUS Levosert je kontraindikovana kod pacijentkinja sa tumorom jetre ili drugim akutnim ili teškim bolestima jetre (videti odeljak 4.3).

Uputstva za upotrebu i rukovanje

IUS Levosert se isporučuje u sterilnom pakovanju, koje ne treba otvarati do neposredno pre postavljanja. Kada se proizvod tvori, njime treba rukovati uz aseptične mere opreza. Ako je šav sterilnog pakovanja oštećen, proizvod treba odbaciti (videti odeljak 6.6 za uputstva o odbacivanju).

Kako se postavlja Levosert

Strogo se preporučuje da Levosert postavlja isključivo lekari/zdravstveni radnici koji imaju iskustva sa postavljanjem IUS sa levonorgestrelom i/ili su prošli odgovarajuću obuku za postavljanje IUS sa levonorgestrelom.

U slučaju teškoća pri postavljanju i/ili izuzetno jakog bola ili krvarenja tokom ili nakon postavljanja, videti odeljak 4.4.

IUS Levosert se dostavlja sterilan, jer je sterilisan etilen-oksidom. Ne treba ponovo da se sterilise. Namenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu. Ne treba ga koristiti ako je unutrašnje pakovanje oštećeno ili otvoreno. Ne sme se postavljanje nakon poslednjeg dana u mesecu naznačenog na pakovanju.

IUS Levosert se postavlja pomoću priloženog insertera u kavum uterusa, uz pažljivo praćenje uputstava za postavljanje.

Uputstva za postavljanje u nastavku priložena su u kutiji koja sadrži IUS.

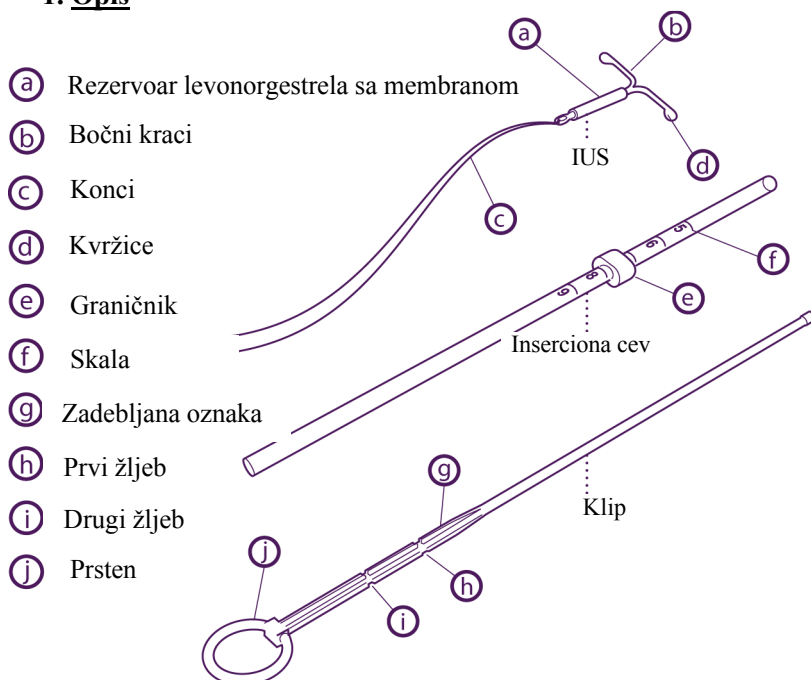
Pažljivo pročitajte uputstva za upotrebu u nastavku, s obzirom da može biti razlike u vrsti sredstva za inserciju u poređenju sa drugim intrauterinim sredstvima (engl. *intrauterine devices*, IUD) koje ste prethodno primenjivali.



uputstvo za upotrebu i rukovanje

Levosert[®], 52 mg (20 mikrograma/24 sata), intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom

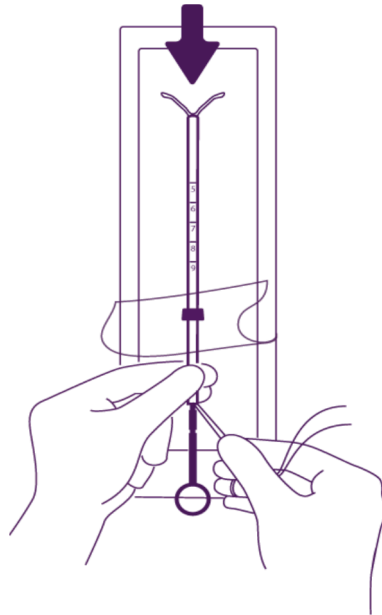
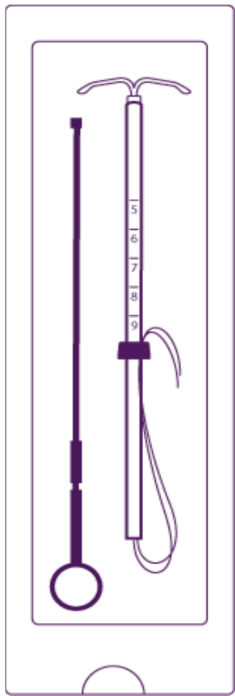
1. Opis



Uslovi za primenu

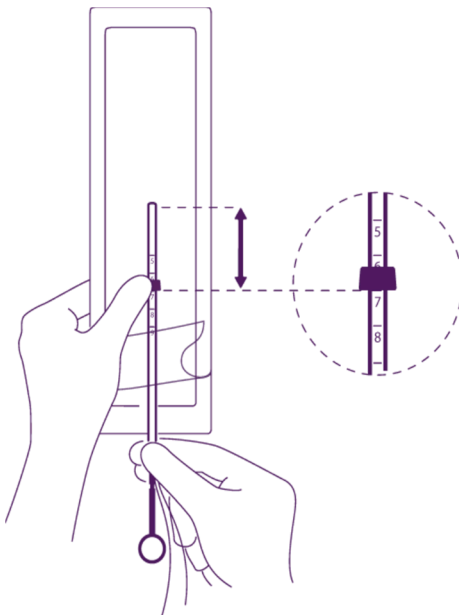
1. Kod žena u reproduktivnoj dobi, IUS Levosert se postavlja unutar sedam dana od početka menstruacije. Može se zameniti novim sistemom u bilo kom trenutku ciklusa.
2. Strogo se preporučuje da Levosert postavljaju isključivo lekari/zdravstveni radnici koji su prošli odgovarajuću obuku i pažljivo pročitali ova uputstva pre postavljanja leka Levosert.
3. IUS Levosert se nalazi u sterilnom pakovanju koje ne treba otvarati do neposredno pre postavljanja. Kada se proizvod otvori, njime treba rukovati uz aseptične mere opreza. Ne primenjivati ukoliko je unutrašnje pakovanje oštećeno ili otvoreno.
4. Obaviti ginekološki pregled da bi se odredili položaj (anteverzija, retroverzija) i veličina uterusa. Isključiti trudnoću i kontraindikacije.
5. Postaviti spekulium, primeniti odgovarajući antiseptički rastvor za čišćenje vagine i cerviksa.
6. Priminiti dilatatore cerviksa ako je dijagnostikovana stenoza cerviksa. Ne savladavati otpor na silu.
7. Forcepsom uhvatiti cerviks i blago ga povući kako bi se poravnao položaj kanala cerviksa i kavuma uterusa.
8. Izmeriti dubinu uterusa histerometrijski. Ukoliko je dubina uterusa manja od 5,5 cm, obustaviti proceduru.

Priprema za inserciju



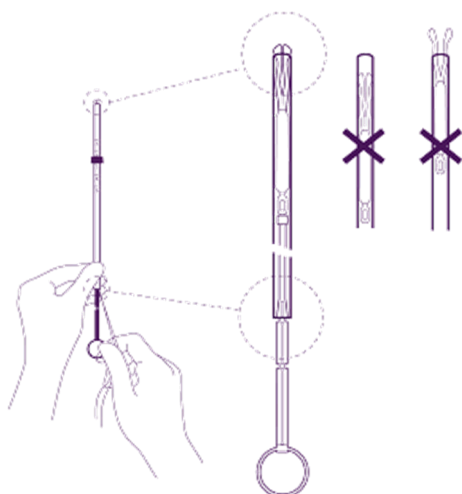
Postaviti klip i IUS u insercionu cev

Delimično otvoriti blister (otprilike 1/3 od donje strane) i postaviti klip u insercionu cev. Izvući konce iz graničnika. Povuci konce kako bi se IUS namestio u cev. Kraci IUS moraju ostati u horizontalnom položaju, paralelno sa ravnom stranom graničnika.



Postaviti donju ivicu graničnika na vrednost izmerenu uterusnom sondom

Postaviti plavi graničnik tako da donja ivica graničnika označava vrednost određenu histerometrijom. Ravne strane graničnika uvek moraju biti paralelne sa kracima. Ovo će omogućiti kracima da se pravilno otvore u kavumu uterusa.

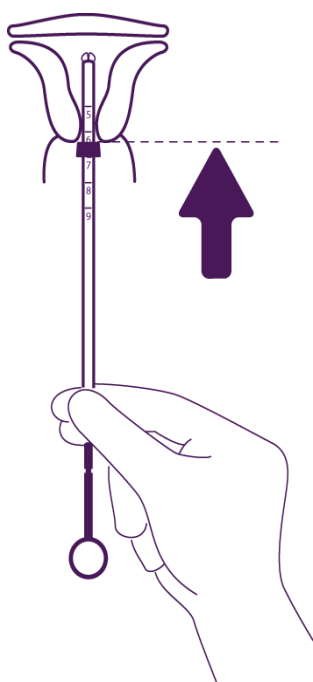


Podesiti položaj IUS u insercionoj cevi

Čvrsto držati klip istovremeno povlačeći konce i pomerajući cev kako bi se podesio položaj IUS.

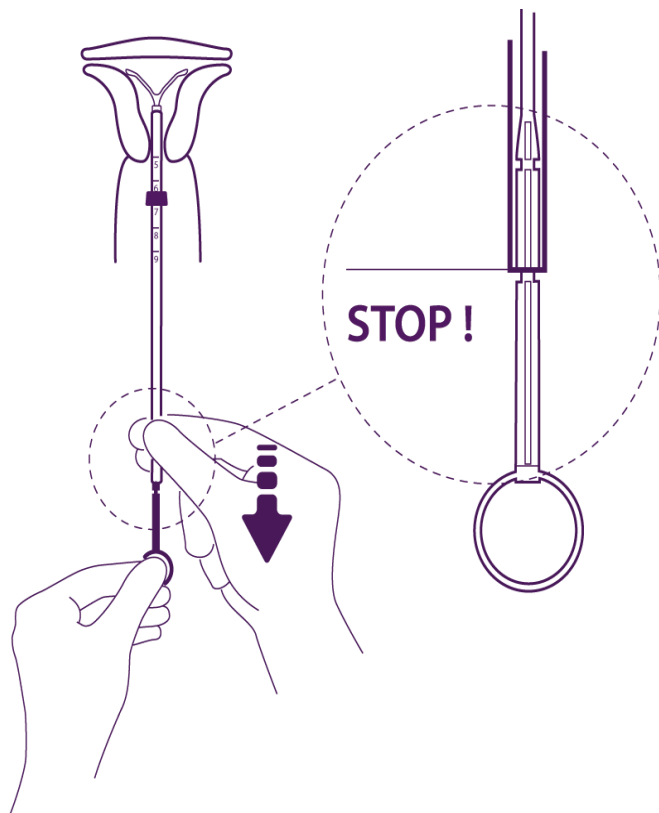
Kvržice bočnih krakova moraju stajati naspramno i blizu jedna druge, malo iznad gornjeg kraja insercione cevi (videti uveličanje 1), a donji kraj cevi mora biti postavljen u nivou prvog žljeba klipa (videti uveličanje 2). Ukoliko cev nije postavljena u nivou prvog žljeba klipa, konac se mora čvršće zategnuti.

Postavljanje



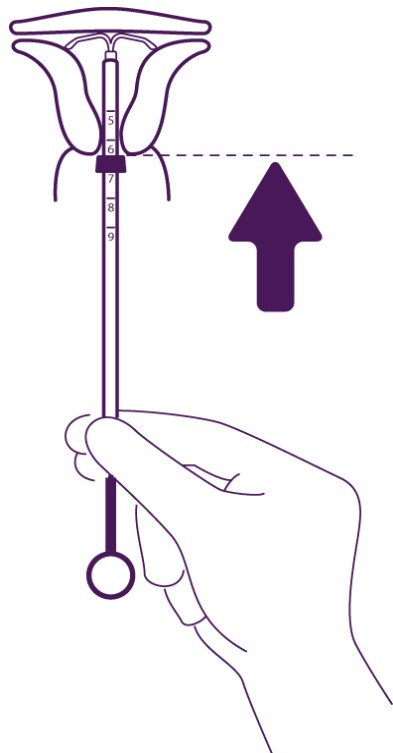
Uvesti sistem u kanal cerviksa dok plavi graničnik ne dođe u dodir sa cerviksom

Izvaditi ceo sistem iz blistera, čvrsto držeći klip i cev zajedno, u pravilno postavljenom položaju. Uvesti ga u kanal cerviksa sve dok plavi graničnik ne dođe u dodir sa cerviksom.



Osloboditi krakove intrauterinog sistema

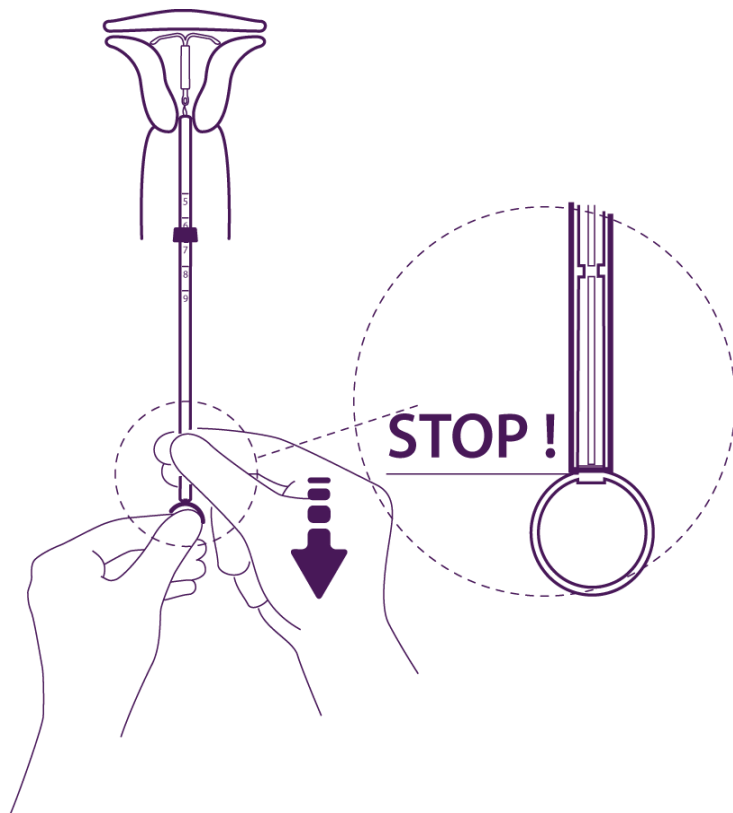
Držeći klip, otpustiti konce i povući insercionu cev na dole dok njen donji kraj ne dođe do drugog žljeba na klipu.



Pogurati IUS ka fundusu uterusa

Kako bi se IUS postavio u kavum uterusa, pritisnuti insercionu cev istovremeno sa klipom, sve dok plavi graničnik ponovo ne dođe u dodir sa cerviksom.

IUS Levosert je tada pravilno postavljen u kavum uterusa.

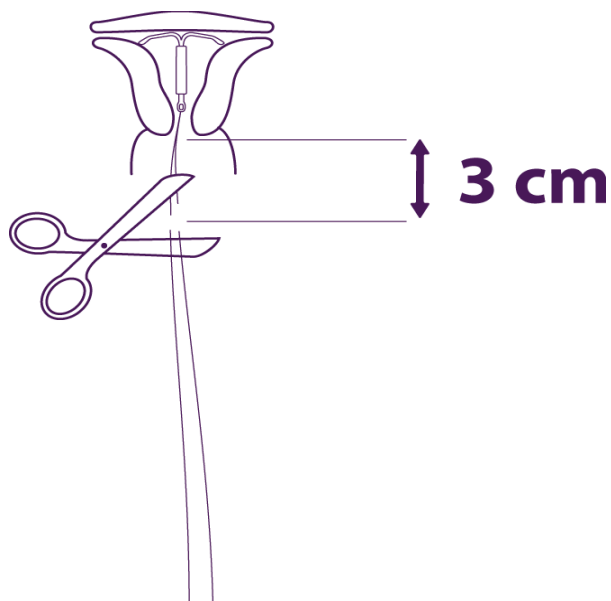


Osloboditi IUS iz cevi u šupljinu uterusa

Bez pomeranja klipa, povući insercionu cev na dole do prstena klipa.

Mali otpor označava prolaz ispuščenja klipa. Bez obzira na to, povući cev na dole sve do prstena klipa.

IUS Levosert je tada u potpunosti oslobođen iz insercione cevi.



Redom ukloniti delove insertera I iseći konce

Redom uklanjati, prvo klip, a zatim insercionu cev.

Iseći konce na dužini od oko 3 cm od cerviksa.

VAŽNO!

U slučaju teškoća pri postavljanju i/ili izuzetno jakog bola ili krvarenja tokom ili nakon postavljanja, potrebno je odmah obaviti fizikalni i ultrazvučni pregled kako bi se isključila perforacija tela ili cerviksa uterusa. Ako je potrebno, ukloniti sistem i postaviti nov, sterilni sistem.

Molimo da svaki slučaj perforacije uterusa ili poteškoća pri postavljanju prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu.

Kako ukloniti IUS Levosert

IUS Levosert se uklanja laganim povlačenjem konaca pomoću forcepsa. Ukoliko se konci ne vide, a sistem se nalazi u kavumu uterusa, može se ukloniti korišćenjem uzanog tenakuluma ili intrauterinog hvatača za konce. Ovo može zahtevati dilataciju cervikalnog kanala.

Ukoliko trudnoća nije poželjna, uklanjanje treba obaviti tokom menstruacije kod žena u reproduktivnom periodu, pod uslovom da postoje naznake menstrualnog ciklusa. Ukoliko se sistem ukloni u sredini ciklusa, a žena ima polni odnos u roku do nedelju dana, postoji rizik od trudnoće, ako se odmah nakon uklanjanja ne postavi novi sistem.

Nakon uklanjanja IUS Levosert, sistem treba proveravati radi potvrde da je neoštećen. Tokom težih uklanjanja, prijavljeni su pojedini slučajevi da hormonski cilindar sklizne preko bočnih kraka, sakrivajući ih zajedno unutar cilindra. Ova situacija ne zahteva dodatnu intervenciju kada se ustanovi celovitost IUS. Kvržice horizontalnih kraka obično sprečavaju potpuno odvajanje cilindra od T-tela.

4.3. Kontraindikacije

- Postojanje ili sumnja na trudnoću
- Postojeće ili rekurentno zapaljensko oboljenje karlice
- Infekcija donjeg genitalnog trakta
- Postpartalni endometritis
- Infekcije tokom prekida trudnoće u protekla tri meseca
- Cervicitis, cervikalna displazija
- Suspektna ili potvrđena maligna oboljenja uterusa ili cerviksa
- Tumor jetre ili drugo akutno ili teško oboljenje jetre
- Kongenitalne ili stečene anomalije uterusa uključujući fibroide, ukoliko oni deformišu kavum uterusa
- Nedijagnostikovano abnormalno krvarenje iz uterusa
- Stanja udružena sa povećanom podložnošću infekcijama
- Postojeći ili suspekti hormon zavisni tumori, kao što je karcinom dojke (videti odeljak 4.4)
- Akutna maligna oboljenja koja utiču na krv ili leukemije, osim ukoliko su u remisiji
- Skorašnja bolest trofoblasta dok vrednosti hCG ostaju povišene
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lekarski pregled

Pre postavljanja, potrebno je uzeti kompletnu ličnu i porodičnu anamnezu pacijentkinje. Pri fizikalnom pregledu treba se rukovoditi anamnezom, kao i kontraindikacijama, upozorenjima i merama opreza. Treba izmeriti puls i krvni pritisak i obaviti bimanuelni pregled karlice kako bi se ustanovila orijentacija uterusa. Pacijentkinju treba ponovo pregledati šest nedelja nakon insercije, a nakon toga preglede treba vršiti kada postoji klinička indikacija i prilagoditi svakoj ženi ponaosob, a ne kao rutinsku proceduru. Pre postavljanja, treba isključiti trudnoću i uspešno izlečiti genitalne infekcije.

Ženama treba ukazati na to da Levosert ne štiti od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti (videti u nastavku odeljka deo o infekcijama karlice).

Žene treba podstaći da učestvuju u programima skrininga cerviksa i dojki u skladu sa njihovim godinama.

Uslovi pod kojima se IUS Levosert može primenjivati uz oprez

Levosert se može primenjivati uz oprez posle savetovanja sa ginekologom, ili treba razmotriti uklanjanje sistema ako postoji ili se prvi put javi bilo koje od sledećih stanja:

- Migrena, fokalna migrena sa asimetričnim gubitkom vida ili drugi simptomi koji ukazuju na prolaznu cerebralnu ishemiju
- Neuobičajeno jaka ili neuobičajeno učestala glavobolja
- Žutica
- Izraženi porast krvnog pritiska
- Maligniteti koji utiču na krv ili leukemije u remisiji
- Upotreba hronične terapije kortikosteroidima
- Prethodne simptomatske funkcionalne ciste na jajnicima u anamnezi
- Postojeće ili prethodno teška vaskularna oboljenja, kao što su šlog ili infarkt miokarda
- Ozbiljni ili višestruki faktori rizika za oboljenje arterija
- Trombotička arterijska ili bilo koja postojeća embolijska bolest
- Akutna venska tromboembolija.

Levosert se može primenjivati uz oprez kod žena koje imaju urođeno oboljenje srca ili oboljenje srčanih zalistaka, a u riziku su od pojave infektivnog endokarditisa.

Neredovna krvarenja mogu da prikriju simptome i znakove endometrijalnih polipa i karcinoma, i u ovim slučajevima treba razmotriti dijagnostičke mere.

Uopšteno, žene koje primenjuju Levosert treba podstaći da prestanu sa pušenjem.

Upozorenja i mere opreza pri inserciji/uklanjanju

Opšte informacije: Postavljanje ili uklanjanje mogu da budu praćeni izvesnim bolom i krvarenjem. U slučaju otežane insercije i/ili jakog bola ili krvarenja tokom ili nakon insercije, potrebno je odmah obaviti fizikalni i ultrazvučni pregled da bi se isključila perforacija tela materice ili cerviksa (videti takođe „Perforacija”).

Procedura može da izazove nesvesticu kao vazovagusnu reakciju ili konvulzije kod pacijentkinje sa epilepsijom. U slučaju pojave ranih znakova vazovagusnog napada, od insercije treba odustati ili ukloniti sistem. Žena treba da se postavi u ležeći položaj, sa glavom naniže i sa podignutim nogama u vertikalnoj poziciji ako je potrebno, sa ciljem da se ponovo uspostavi cerebralni krvotok. Disajni putevi moraju se održavati prohodnim; oprema za ventilaciju treba uvek da bude pri ruci. Perzistentna bradikardija može da se kontroliše atropinom primenjenim intravenski. Može se primeniti i kiseonik, ukoliko je dostupan.

Perforacija: Može doći do perforacije tela materice ili cerviksa, najčešće tokom postavljanja, iako se može detektovati i nešto kasnije nakon postavljanja. Ovo može biti povezano sa jakim bolom i kontinuiranim krvarenjem. Ukoliko se sumnja na perforaciju, sistem treba što pre ukloniti, a može biti neophodna i operacija.

Incidencija perforacija tokom ili nakon postavljanja leka Levosert u kliničkom ispitivanju koje je isključivalo žene koje doje, iznosila je 0,1%.

U velikoj prospektivnoj, komparativnoj, neintervencijskoj, kohortnoj studiji sa ženama koje primenjuju IUS/IUD (N=61448 žena), incidencija perforacije iznosila je 1,3 (95% CI: 1,1 - 1,6) na 1000 insercija u svim ispitivanim grupama; 1,4 (95% CI: 1,1 - 1,8) na 1000 insercija u grupi korisnica drugog IUS sa levonorgestrelom (LNG-IUS) i 1,1 (95% CI: 0,7 - 1,6) na 1000 insercija u grupi korisnica bakarnog intrauterinog sredstva.

Ispitivanje je pokazalo da su i insercija u periodu dojenja i insercija do 36 nedelja nakon porođaja povezani sa povećanim rizikom od perforacije (videti Tabelu 1). Ovi faktori rizika bili su nezavisni od vrste insertovanog IUS/IUD.

Tabela 1: Incidencija perforacija na 1000 insercija za sve ispitivane grupe, razvrstana prema dojenju i vremenu proteklom od porođaja do insercije (za žene koje su rađale)

	Insercija u periodu dojenja	Bez dojenja u trenutku insercije
Insercija ≤ 36 nedelja nakon	5,6	1,7

porodaja	(95% CI: 3,9-7,9; n= 6047 insercija)	(95% CI: 0,8-3,1; n= 5927 insercija)
Insercija > 36 nedelja nakon porodaja	1,6 (95% CI: 0,0-9,1; n= 608 insercija)	0,7 (95% CI: 0,5-1,1; n= 41910 insercija)

U produženom opservacionom periodu koji je trajao 5 godina u jednoj od podgrupa u ovoj studiji (N=39 009 žena kojima je insertovan neki drugi IUS sa levonorgestrelom ili IUD sa bakrom, od kojih su za njih 73% bili dostupni podaci za svih 5 godina praćenja) incidenca perforacije detektovane u bilo kojem trenutku tokom celog 5-godišnjeg perioda iznosila je 2,0 slučaja (95% CI: 1,6-2,5) na 1000 insercija. Dojenje u vreme insercije i insercija u periodu do 36 nedelja nakon porodaja su potvrđeni kao faktori rizika i u podgrupi koja je bila praćena do 5 godina.

Rizik od perforacije može biti povećan kod postpartalnih insercija (videti odeljak 4.2), kod žena koje doje i kod žena koje imaju fiksiranu retrofleksiju materice.

Kontrolni pregled nakon postavljanja treba da prati uputstva opisana u prethodnom tekstu u okviru podnaslova „Lekarski pregled”, koji se može prilagoditi u skladu sa kliničkim indikacijama kod žena koje imaju faktore rizika za nastanak perforacije.

Infekcija karlice: Kod žena koje primenjuju intrauterino sredstvo sa bakrom (IUD), najveći procenat infekcija karlice javlja se tokom prvog meseca nakon postavljanja, a vremenom se smanjuje.

Poznati faktori rizika za zapaljensko oboljenje karlice su veći broj seksualnih partnera, česti odnosi i mlada životna dob. Infekcije karlice mogu imati ozbiljne posledice jer mogu umanjiti plodnost i povećati rizik od ektopične trudnoće. Kao i kod drugih ginekoloških i hirurških procedura, može doći do teških infekcija ili sepse (uključujući sepsu izazvanu streptokokama grupe A) nakon postavljanja IUS, mada je to izuzetno retko.

Kod žena koje primenjuju Levosert sa simptomima i znacima koji ukazuju na infekciju karlice, indikovani su bakteriološki pregledi, preporučuje se praćenje čak i u slučaju diskretnih simptoma i treba započeti terapiju odgovarajućim antibioticima. Nema potrebe za uklanjanjem leka Levosert osim ako se simptomi ne povuku u roku od 72 sata ili ako žene žele da se Levosert ukloni. Levosert se mora ukloniti ukoliko žene imaju rekurentni endometritis ili infekciju karlice, ili ako je teži oblik akutne infekcije.

Komplikacije koje dovode do prestanka delovanja

Ekspulzija:

U kliničkim ispitivanjima sa lekom Levosert u indikaciji kontracepcija, incidenca ekspulzije je bila niska (<4% insercija) i u istom opsegu kao što je prijavljeno za druge IUDs i IUSs.

Simptomi parcijalne ili potpune ekspulzije leka Levosert mogu uključiti krvarenje ili bol. Međutim, sistem može biti izbačen iz šupljine uterusa a da žena ne primeti, što vodi ka gubitku kontraceptivne zaštite. S obzirom na to da Levosert smanjuje protok menstrualne krvi, povećanje količine menstrualne krvi može da ukazuje na ekspulziju.

Rizik od ekspulzije je povećan kod

- Žena sa prethodnim teškim menstrualnim krvarenjem (uključujući i žene koje koriste Levosert za lečenje teškog menstrualnog krvarenja)
- Žene sa BMI većim od normalnog u vreme insercije; rizik se povećava postepeno sa povećanjem BMI

Žene treba posavetovati vezano za moguće znake ekspulzije i na koji način da provere konce Levoserta, i reći da se obrate lekaru u slučaju da ne mogu osetiti konce. Dok se ne utvrdi lokacija Levoserta, treba koristiti barijernu metodu kontracepcije (kao što je kondom).

Parcijalna ekspulzija može smanjiti efikasnost leka Levosert.

Parcijalno izmešten Levosert treba ukloniti. Novi sistem se može postaviti u vreme uklanjanja, pod uslovom da je isključena trudnoća.

Izgubljeni konci: Ukoliko konci za izvlačenje nisu vidljivi u cerviksu na kontrolnom pregledu, prvo isključiti trudnoću. Moguće je da su konci uvučeni u uterus ili cervikalni kanal i mogu se ponovo pojaviti tokom sledeće menstruacije. Ukoliko ne mogu biti pronađeni, možda su prekinuti, sistem može biti izbačen ili što je ređi slučaj, može se desiti da se dostavni sistem nalazi ekstrauterino nakon što je probio uterus. Treba zakazati ultrazvučni pregled kako bi se locirao sistem, a ženi treba preporučiti primenu druge metode kontracepcije u međuvremenu. Ako se ultrazvukom ne može locirati sistem i ne postoje dokazi o ekspulziji, treba obaviti običan rendgenski snimak abdomena kako bi se isključilo prisustvo sistema van materice.

Neredovna krvarenja

Neredovno krvarenje: Levosert obično postiže značajno smanjenje menstrualnog gubitka krvi tokom 3 do 6 meseci terapije. Povećan protok menstrualne krvi ili neočekivano krvarenje mogu ukazivati na ekspulziju. Ukoliko menoragija traje, ženu treba ponovno pregledati. Treba obaviti ultrazvučni pregled kaviteta uterusa. Takođe treba razmotriti biopsiju endometrijuma.

Rizik kod žena u premenopauzi

S obzirom na to da se neredovno/tačkasto krvarenje može javiti tokom prvih meseci terapije kod žena u premenopauzi, preporučuje se da se isključi patologija endometrijuma pre postavljanja leka Levosert.

Kada treba proveriti da li postoji trudnoća kod žena u reproduktivnom periodu: Treba razmotriti mogućnost trudnoće ukoliko se menstruacija ne javi u roku od šest nedelja od početka prethodne menstruacije i treba isključiti ekspulziju. Ponovljeni test za trudnoću nije potreban kod žena sa amenorejom, osim ako na to ukazuju drugi simptomi. Kod žena u reproduktivnom periodu, oligomenoreja i/ili amenoreja se razvijaju postepeno kod oko 20% korisnica.

Savet za evaluaciju lečenja menoragije: Levosert obično postiže značajno smanjenje gubitka krvi menstruacijom u toku 3 do 6 meseci terapije. Ukoliko se ne postigne značajno smanjenje gubitka krvi u tim vremenskim okvirima, treba razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

Ostali rizici tokom upotrebe

Vanmaterična trudnoća: Apsolutni rizik od vanmaterične trudnoće kod žena koje primenjuju IUS sa levonorgestrelom je mali. Međutim, kada žena zatrudni dok je Levosert *in situ*, relativna verovatnoća vanmaterične trudnoće je povećana. Treba razmotriti mogućnost vanmaterične trudnoće u slučaju bola u donjem delu abdomena – naročito udruženo sa izostalim menstruacijama ili u slučaju da žena sa amenorejom počne da krvari.

U sprovedenom kliničkom ispitivanju, ukupna incidenca vanmaterične trudnoće kod upotrebe Levosert IUS iznosila je 0,12 na 100 žena-godina. Ženama kod kojih se razmatra primena leka Levosert treba dati savet u vezi sa znakovima, simptomima i rizicima ektopične trudnoće. Kod žena koje su zatrudnele dok su koristile Levosert, mora se razmotriti i proveriti da li je došlo do vanmaterične trudnoće.

Žene koje u anamnezi imaju vanmateričnu trudnoću, operaciju jajovoda ili infekciju karlice imaju povećan rizik od vanmateričnih trudnoća. Rizik za vanmateričnu trudnoću kod žena koje u anamnezi imaju vanmateričnu trudnoću i koriste Levosert nije poznat. Treba razmotriti mogućnost vanmaterične trudnoće u slučaju bola u donjem delu abdomena – naročito udruženo sa izostalim menstruacijama ili u slučaju da žena sa amenorejom počne da krvari. Vanmaterična trudnoća može zahtevati operaciju i može dovesti do gubitka plodnosti.

Ciste na jajnicima: Ciklusi ovulacije sa pucanjem folikula se obično javljaju kod žena u reproduktivnom folikula. Ponekad je atrezija folikula odložena, a folikulogeneza se može nastaviti. Ovi uvećani folikuli ne mogu se klinički razlikovati od cista na jajnicima. Većina ovih folikula su asimptomatski, mada neki mogu biti praćeni bolom u karlici i dispareunijom.

U kliničkoj studiji sa lekom Levosert koja je uključivala 280 žena sa obilnim menstrualnim krvarenjem od kojih je kod njih 141 primenjen Levosert, ciste na jajnicima (simptomatske i asimptomatske) su prijavljene kod 9,9% pacijentkinja u periodu od 12 meseci od insercije. U kliničkoj studiji sa lekom Levosert koja je obuhvatila 1751 ispitanicu, simptomatske ciste na jajnicima su se pojavile kod približno 4,5% ispitanica koje su koristile lek Levosert tokom 6 godina, dok je kod 0,3% ispitanica obustavljena primena leka Levosert zbog ciste na jajniku.

U većini slučajeva, ciste na jajnicima spontano nestaju tokom dva do tri meseca praćenja. Ako se ovo ne desi, preporučuje se dalje praćenje ultrazvukom i druge diagnostičke/terapijske mere. Retko, može biti potrebna hirurška intervencija.

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznata neželjena dejstva koja se mogu javiti pri upotrebi hormonske kontracepcije (videti odeljak 4.8). Depresija može biti ozbiljna i predstavlja dobro poznati rizik za suicidalno ponašanje i suicid. Žene treba savetovati da se obrate svom lekaru u slučaju promene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i pojavu ovih simptoma ubrzo nakon početka terapije.

Karcinom dojke

Rizik kod žena u premenopauzi

U meta-analizi 54 epidemiološke studije zabeležen je blago povećan relativni rizik ($RR=1,24$) od dijagnostikovanja kancera dojke kod žena koje trenutno primenjuju kombinovane oralne kontraceptive (KOK), i to uglavnom koje primenjuju preparate sa estrogenom i progestagenima. Povećani rizik postepeno nestaje tokom 10 godina nakon prestanka primene KOK. S obzirom na to da je karcinom dojke redak kod žena mlađih od 40 godina, povećani broj dijagnostikovanih karcinoma dojke kod žena koje trenutno primenjuju KOK ili su donedavno primenjivale KOK je mali u odnosu na ukupni rizik od karcinoma dojke.

Rizik od dijagnostikovanja karcinoma dojke kod žena koje primenjuju kontraceptive koji sadrže samo progestagen (tablete, implantati, injekcije), uključujući Levosert, verovatno je sličan onom kod KOK. Međutim, kod kontraceptivnih preparata koji sadrže samo progestagen, dokazi su zasnovani na mnogo manjoj populaciji žena koje ih primenjuju i manje su ubedljivi od onih za KOK.

Opšte informacije

Tolerancija glukoze: Male doze levonorgestrela mogu da utiču na toleranciju glukoze, a koncentracija glukoze u krvi treba da se prati kod korisnika sistema Levosert koje imaju dijabetes.

Hitna kontracepcija: Levosert nije namenjen za primenu kao hitna kontracepcija.

T-telo leka Levosert sadrži barijum-sulfat tako da može biti uočeno na rendgenskim snimcima.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metabolizam progestagena se može povećati pri istovremenoj upotrebi supstanci za koje je poznato da indukuju enzime koji metabolišu lekove, naročito enzime citohroma P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivni lekovi (npr. grizeofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). S druge strane, supstance za koje je poznato da inhibiraju enzime koji metabolišu lekove (npr. itakonazol, ketokonazol) mogu da povećaju koncentracije levonorgestrela u serumu. Uticaj ovih lekova na kontraceptivnu efikasnost leka Levosert nije poznat, ali se smatra da nema velikog značaja usled lokalnog mehanizma dejstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Levosert se ne sme koristiti tokom trudnoće ili sumnje na nju (videti odeljak 4.3). Ukoliko dođe do slučajne trudnoće dok je Levosert *in situ* (videti odeljak 5.1), treba isključiti vanmateričnu trudnoću (videti odeljak

4.4), a sistem treba ukloniti što pre, jer postoji visok rizik od komplikacija trudnoće (pobačaj, prevremeni porođaj, infekcija i sepsa). Uklanjanje leka Levosert ili sondiranje uterusa može takođe dovesti do spontanog pobačaja. Ako ove procedure nisu moguće ili žena želi da nastavi trudnoću, ženu treba obavestiti o ovim rizicima, i u skladu sa time, takve trudnoće treba pažljivo pratiti. Ženu treba savetovati da prijavi sve simptome koji ukazuju na komplikacije trudnoće, kao što je grčeviti bol u abdomenu praćen groznicom.

Lokalna izloženost levonorgestrelu:

Dodatno, ne može se isključiti povećan rizik od virilizacije kod ženskih fetusa zbog intrauterine izloženosti levonorgestrelu. Bilo je izolovanih slučajeva maskulinizacije spoljnih genitalija ženskih fetusa nakon lokalne izloženosti levonorgestrelu tokom trudnoće dok je LNG IUS u materici.

Dojenje

Levonorgestrel se izlučuje u malim količinama u majčino mleko nakon primene IUS sa levonorgestrelom. S obzirom da se ne očekuje rizik za dete, dojenje se može nastaviti tokom primene leka Levosert. Krvarenje iz uterusa je retko zabeleženo kod žena koje primenjuju IUS sa levonorgestrelom tokom dojenja.

Plodnost

Upotreba IUS sa levonorgestrelom ne menja tok plodnosti kod žena nakon uklanjanja IUS-a.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levosert nema poznat uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su češća tokom prvih meseci nakon postavljanja, i smanjuju se posle duže upotrebe.

Veoma česta neželjena dejstva (javljaju se kod više od 10% korisnica) uključuju krvarenje iz uterusa/vagine, uključujući tačkasto krvarenje, oligomenoreju, amenoreju (videti odeljak 5.1) i benigne ciste na jajnicima.

Učestalost pojave benignih cisti na jajnicima zavisi od primenjene dijagnostičke metode, a u kliničkim ispitivanjima uvećani folikuli su dijagnostikovani kod 12% ispitanica koje su primenjivale IUS sa levonorgestrelom. Većina folikula je asimptomatska i nestaje u roku od tri meseca.

Tabela u nastavku prikazuje neželjene reakcije prema MedDRA klasi sistema organa (MedDRA SOCs). Učestalosti se zasnivaju na podacima iz kliničkih ispitivanja.

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva			
	Veoma često: ≥1/10	Često: ≥1/100 do <1/10	Povremeno: ≥1/1000 do <1/100	Retko: ≥1/10000 do <1/1000
Infekcije i infestacije	Vaginalne bakterijske infekcije, Vulvovaginalne gljivične infekcije			
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost uključujući osip, urtikariju i angioedem
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje Nervoza Smanjen libido		

Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Migrena Presinkopa	Sinkopa	
Vaskularni poremećaji		Vrtoglavica		
Gastrointestinalni poremećaji		Abdominalni bol/nelagodnost Mučnina Nadutost abdomena Povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne		Alopecija Hirzutizam Pruritus Ekcem Hloazma/ hiperpigmentacija kože	Osip Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Krvarenja iz uterusa/vagine uključujući tačkasto krvarenje, oligomenoreju, amenoreju Benigne ciste na jajnicima	Bol u karlici Dismenoreja Vaginalni sekret Vulvovaginitis Osetljivost dojki Bol u dojkama Dispareunija Spazam uterusa	Perforacija uterusa* Pelvična inflamatorna bolest Endometritis Cervicitis Normalan Papanikolau razmaz, grupa II	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja			Vanmaterična trudnoća	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol tokom Insercije, Krvarenje tokom insercije	Izbacivanje intrauterinog kontraceptivnog sredstva	Edem	
Ispitivanja		Povećanje telesne mase		

* Ova učestalost je bazirana na velikoj, prospektivnoj, komparativnoj, neintervencijskoj, kohortnoj studiji sprovedenoj na korisnicama IUS/IUD, koja je pokazala da su dojenje u vreme insercije i insercija urađena u periodu do 36 nedelja nakon porođaja, nezavisni faktori rizika za perforaciju (videti odeljak 4.4). U kliničkim ispitivanjima sa IUS sa levonorgestrelom, koja su isključivala žene koje doje, učestalost perforacije je bila „retka“.

Infekcije i infestacije

Zabeleženi su slučajevi sepse (uključujući sepsu izazvanu streptokokama grupe A) nakon postavljanja IUS (videti odeljak 4.4).

Trudnoća, puerpurijum i perinatalna stanja

Kada žena koja primenjuje Levosert zatrudni dok je intrauterini dostavni sistem *in situ*, relativni rizik od vanmaterične trudnoće se povećava (videti „Posebna upozorenja i mere opreza” i „Plodnost, trudnoća i dojenje”).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Prijavljeni su slučajevi karcinoma dojke kod žena koje su primenjivale IUS sa levonorgestrelom (nepoznata učestalost, videti odeljak 4.4).

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene u vezi sa procedurom postavljanja ili uklanjanja leka Levosert: bol, krvarenje i vazovagusna reakcija povezana sa insercijom praćena vrtoglavicom ili sinkopom (videti odeljak 4.4). Procedura takođe može izazvati napade kod pacijentkinja sa epilepsijom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije primenjivo.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kontraceptivi za lokalnu primenu. Intrauterini kontraceptivi, plastični IUD sa progestagenom.

ATC šifra: G02BA03

Levonorgestrel je progestagen koji se primenjuje u ginekologiji na različite načine: kao progestagenska komponenta u oralnim kontraceptivima, u hormonskoj supstitucionoj terapiji ili samostalno za kontracepciju u obliku progestagenskih kontraceptivnih pilula („minipills”) i potkožnih implanta. Levonorgestrel se takođe može primeniti direktno u kavum uterusa kao intrauterini dostavni sistem. Ovo omogućava primenu veoma male dnevne doze, jer se hormon otpušta direktno u ciljni organ.

Kontraceptivni mehanizam dejstva IUS sa levonorgestrelom se uglavnom zasniva na hormonskim dejstvima koja prouzrokuju sledeće promene:

- prevencija proliferacije endometrijuma
- zgušnjavanje cervikalnog mukusa, što inhibira prolaz spermatozoida
- supresija ovulacije kod nekih žena.

Takođe, za fizičko prisustvo sistema u uterusu se može očekivati da ima mali doprinos njegovom kontraceptivnom dejstvu.

Klinička efikasnost

Ispitivanje kontracepcije

Kada se postavi prema uputstvima za insertovanje, IUS Levosert obezbeđuje kontraceptivnu zaštitu. Kontraceptivna efikasnost IUS Levosert je ispitivana u velikoj kliničkoj studiji. Kumulativna stopa trudnoće

izračunata kao *Pearl Index (PI)* kod žena starosti 16 do 35 godina je iznosila 0,15 (95% CI; 0,02; 0,55) na kraju prve godine i 0,18 (95% CI: 0,08; 0,33) na kraju šeste godine upotrebe.

Kod 19% korisnica IUS Levosert se javila amenoreja do kraja prve godine upotrebe, kod 27% do kraja druge godine upotrebe, kod 37% do kraja treće godine upotrebe, kod 37% do kraja četvrte godine upotrebe, kod 40% do kraja pete godine upotrebe i kod 40% do kraja šeste godine upotrebe.

Kod idiopatske menoragije, prevencija proliferacije endometrijuma je verovatni mehanizam dejstva IUS sa levonorgestrelom na smanjenje gubitka krvi.

Obilno menstrualno krvarenje

U kliničkom ispitivanju koje je procenjivalo žene sa obilnim menstrualnim krvarenjem (≥ 80 mL po menstrualnom ciklusu), lek Levosert je doveo do značajnog smanjenja gubitka menstrualne krvi u periodu od 3 do 6 meseci terapije. Zapremina menstrualnog krvarenja je smanjena za 88% kod žena sa obilnim menstrualnim krvarenjem do kraja trećeg meseca primene, a smanjenje od 82% je održano tokom trajanja ispitivanja (12 meseci). Obilno menstrualno krvarenje prouzrokovano submukoznim fibroidima može manje povoljno reagovati na terapiju. Smanjenje krvarenja dovodi do povećanja vrednosti hemoglobina u krvi kod pacijentkinja sa obilnim menstrualnim krvarenjem.

5.2. Farmakokinetički podaci

Inicijalna brzina oslobađanja levonorgestrela iz IUS Levosert *in vivo* od 20,1 mikrograma/dan se smanjuje na 17,5 mikrograma/dan tokom prve godine i na 8,6 mikrograma/dan tokom šeste godine. S obzirom na to da se levonorgestrel oslobađa direktno u kavum uterusa, sa niskim koncentracijama u plazmi (252 ± 123 pikograma/mL 7 dana nakon insercije i 93 ± 45 pikograma/mL nakon 6 godina), njegovi sistemski efekti su zanemarljivi.

Farmakokinetika samog levonorgestrela je detaljno ispitana i opisana u literaturi. Poluvreme eliminacije od 20 sati se smatra najboljom procenom, iako su neke studije prijavile kraće vrednosti, od 9 sati, a druge duže, 80 sati. Još jedan značajan nalaz, iako u skladu sa iskustvom sa drugim sintetskim steroidima, bile su znatne razlike u brzinama metaboličkog klirensa među pojedincima, čak i kada je primena bila intravenskim putem. Levonorgestrel se u velikoj meri vezuje za proteine (uglavnom globulin koji vezuje polne hormone, SHBG) i obimno se metaboliše do velikog broja inaktivnih metabolita.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi osim informacija već navedenih u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka. Ovi podaci zasnovani su na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rezervoar od polidimetilsiloksana (PDMS)
Membrana od polidimetilsiloksana (PDMS)
T-telo od polietilena niske gustine sa 20-24% barijum-sulfata
Polipropilenski konci sa bojom bakar-ftalocijanin plava.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju. Čuvati blister u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Levosert IUS sa inserterom je pojedinačno upakovan u termički formirano blister pakovanje (poliester) sa omotačem koji se može odlepiti (TYVEK-Polietilen).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U svakom pakovanju nalazi se jedan sterilni intrauterini dostavni sistem za intrauterinu primenu, Kartica za pacijenta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju i druga uputstva za rukovanje

S obzirom da se tehnika postavljanja razlikuje u odnosu na postavljanje intrauterinih sredstava, treba posvetiti posebnu pažnju obuci za ispravnu tehniku postavljanja. Posebna uputstva za postavljanje nalaze se u pakovanju.

Levosert se nalazi u sterilnom pakovanju koje se ne sme otvarati sve dok nije potrebno za postavljanje u uterus. Svakim sistemom se mora rukovati uz aseptičke mere predostrožnosti.

Ako je šav sterilnog pakovanja oštećen, sistem koji se u njemu nalazi treba odbaciti u skladu sa važećim propisima o rukovanju medicinskim otpadom. Slično tome, uklonjeni Levosert i inserter treba odbaciti na isti način. Spoljašnje kartonsko pakovanje i unutrašnje blister pakovanje može se odložiti kao kućni otpad.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT.

Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457530 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj:001098886 2024 59010 003000 515 052 04 001 од 23.04.2024. године.