

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Levosert 20 mikrograma/24 sata intrauterini sustav za isporuku

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar je levonorgestrel.

Intrauterini sustav za isporuku sadrži 52 mg levonorgestrela. Na početku se oslobađa približno 20 mikrograma levonorgestrela na dan, a zatim se ta količina progresivno smanjuje do približno 70 % nakon 8 godina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intrauterini sustav za isporuku (engl. *intrauterine delivery system, IUS*)

Lijek se sastoji od sklopa za umetanje i intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela, koji se nalazi na vrhu sklopa za umetanje. Sklop za umetanje sastoji se od cijevi za umetanje, klipa, oboda, tijela i klizača. Sustav za isporuku sastoji se od bijele ili gotovo bijele jezgre sačinjene od hormona i elastomera, postavljene na nosač u obliku slova T i prekrivene neprozirnom cjevčicom, koja regulira oslobađanje levonorgestrela. T-nosač na jednom kraju okomitog kraka ima omču, a na drugom dva vodoravna kraka. Za omču su spojene niti za uklanjanje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Liječenje prekomjernog menstrualnog krvarenja. Levosert može biti osobito koristan u žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem kojima je potrebna (reverzibilna) kontracepcija.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Levosert sustav je učinkovit osam godina u indikaciji kontracepcije i pokazuje učinkovitost tijekom tri godine u slučaju obilnog menstrualnog krvarenja. Stoga bi se Levosert sustav trebao ukloniti ili zamijeniti nakon osam godina korištenja, ili ranije ako se vrati obilno ili iritirajuće menstrualno krvarenje.

Ako korisnik želi nastaviti koristiti istu metodu, novi sustav može biti umetnut istodobno, u kojem slučaju dodatna zaštita nije potrebna.

### Umetanje

Preporučuje se da Levosert sustav umetne samo liječnik/zdravstveni radnik obučan za umetanje intrauterinih uređaja i sustava ili koji je prošao potrebnu obuku za postupak umetanja.

Prije umetanja, bolesnica bi trebala biti pažljivo pregledana kako bi se otkrile eventualne kontraindikacije za umetanje intrauterinog sustava (IUS). Prije umetanja isključite trudnoću. Razmotrite mogućnost ovulacije i začeća prije upotrebe ovog proizvoda. Levosert nije prikladan za upotrebu kao postkoitalna kontracepcija (vidjeti odjeljak 4.3 i odjeljak 4.4 pod Liječnički pregled).

### *Kontracepcija i obilna menstrualna krvarenja*

Tablica 1: Kada umetnuti Levosert u žena reproduktivne dobi

Početak s lijekom Levosert	<ul style="list-style-type: none"><li>- Levosert sustav treba umetnuti u šupljinu maternice unutar 7 dana od početka menstruacije. U tom slučaju Levosert pruža kontracepcijsku zaštitu nakon umetanja i nije potrebna dodatna kontracepcija.</li><li>- Ako umetanje unutar 7 dana od početka menstruacije nije moguće ili žena nema redovitu menstruaciju, Levosert sustav se može umetnuti bilo kada tijekom menstrualnog ciklusa, pod uvjetom da zdravstveni radnik može pouzdano isključiti mogućnost prethodnog začeća. Međutim, u tom slučaju neposredna kontracepcijska zaštita nakon umetanja nije pouzdano osigurana. Stoga, treba koristiti mehaničke metode kontracepcije ili se korisnica treba suzdržati od vaginalnih spolnih odnosa sljedećih 7 dana kako bi se spriječila trudnoća.</li></ul>
Umetanje nakon poroda	Dodatno uz gore navedene upute (Početak s lijekom Levosert)  Umetanje nakon poroda treba odgoditi dok maternica potpuno ne involuira, no ne smije se izvoditi ranije od 6 tjedana nakon poroda. Ako je involucija znatno odgođena, razmislite o čekanju do 12 tjedana nakon poroda.
Umetanje nakon pobačaja u prvom tromjesečju	Levosert sustav može se umetnuti odmah nakon pobačaja u trećem tromjesečju. U tom slučaju nije potrebna dodatna kontracepcija.
Zamjena lijeka Levosert	Levosert sustav se može zamijeniti novim sustavom u bilo koje doba menstrualnog ciklusa. U tom slučaju nije potrebna dodatna kontracepcija.
Prelazak s druge kontracepcijske metode (npr. kombinirani hormoni kontraceptivi, implantati)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Levosert sustav može se umetnuti odmah ako je razumno sigurno da žena nije trudna.</li><li>- Potreba za dodatnom kontracepcijom: ako je prošlo više od 7 dana od početka menstrualnog krvarenja, žena se treba suzdržati od spolnih odnosa ili primjenjivati dodatne metode kontracepcije</li></ul>

### Važne informacije koje je potrebno uzeti u obzir tijekom ili nakon umetanja

U slučaju otežanog umetanja i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tijekom ili nakon umetanja, treba razmotriti mogućnost perforacije i poduzeti adekvatne korake, kao što su ginekološki pregled i ultrazvuk.

Žene treba ponovo pogledati nakon 4 do 6 tjedana od umetanja kako bi se provjerile niti za uklanjanje i uvjerali da je sustav u ispravnom položaju. Samo ginekološki pregled (uključujući pregled niti za uklanjanje) možda neće biti dovoljan kako bi se isključila djelomična perforacija te se može razmotriti ultrazvučni pregled (vidjeti dio 4.4).

### Uklanjanje/zamjena

Levosert se uklanja laganim povlačenjem niti forcepsom. Ako niti nisu vidljive, a sustav se ultrazvučnim pregledom pronađe u šupljini maternice, može se ukloniti primjenom uskog tenakuluma. To može zahtijevati dilataciju cervikalnog kanala ili kiruršku intervenciju. Nakon uklanjanja Levosert sustava, sustav treba pregledati kako bi se osiguralo da je neoštećen.

Tijekom teških uklanjanja prijavljeni su pojedini slučajevi klizanja hormonskog cilindra preko horizontalnih krakova zahvaćajući ih zajedno unutar cilindra. Ova situacija ne zahtijeva daljnju intervenciju nakon što je utvrđena cjelovitost intrauterinog sustava. Izbočine horizontalnih krakova obično sprječavaju potpuno odvajanje cilindra od okomitog T-sustava.

### Nastavak kontracepcije nakon uklanjanja

- Ako žena želi nastaviti s primjenom iste metode, novi sustav se može umetnuti prilikom uklanjanja starog.
- Ako žena više ne želi nastaviti s primjenom iste metode, ali trudnoća nije poželjna, u žena reproduktivne dobi uklanjanje treba izvesti unutar 7 dana od početka menstruacije, uz uvjet da žena ima redovite menstruacije. Ako je sustav uklonjen u neko drugo vrijeme ciklusa ili žena nema redovite menstruacije, a unutar tjedan dana je imala spolni odnos, postoji rizik od trudnoće. Kako bi se osigurala neprekidna kontracepcija, mora se koristiti mehanička metoda kontracepcije (npr. prezervativ) s početkom najmanje 7 dana prije uklanjanja. Nakon uklanjanja, s novom kontracepcijskom metodom treba početi odmah (prateći upute za primjenu nove kontracepcijske metode).

### Posebne populacije

#### Pedijatrijska populacija

Levosert se nije ispitivao u bolesnica mlađih od 16 godina. Levosert se ne smije koristiti prije prve mjesečnice.

#### Starija populacija

Nema indikacija za uporabu Levosert sustava u žena u postmenopauzi.

#### Oštećenje funkcije jetre

Levosert kontraindiciran je u žena s tumorom jetre ili nekom drugom akutnom ili teškom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Levosert nije se ispitivao u žena s oštećenjem funkcije bubrega.

### Način primjene

Umetanje od strane liječnika/zdravstvenog radnika koristeći aseptičku tehniku.

Levosert sustav se isporučuje u sterilnom pakiranju koje se ne smije otvoriti prije nego što je potrebno za umetanje. Ne sterilizirajte ponovno. Namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Otvorenim proizvodom treba rukovati uz aseptičke mjere opreza. Ako je podložak sterilnog pakiranja oštećen, proizvod treba odbaciti (vidjeti odjeljak 6.6 Sažetak svojstava lijeka za upute o zbrinjavanju). Ne koristite ako je unutarnje pakiranje oštećeno ili otvoreno. Ne umetati nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Levosert sustav dolazi s karticom s podsjetnikom za bolesnicu u vanjskom pakiranju. Ispunite karticu s podsjetnikom za bolesnicu i dajte je bolesnici nakon umetanja.

#### *Priprema za umetanje*

- Pregledajte bolesnicu kako biste isključili kontraindikacije za umetanje Levosert (vidjeti odjeljak 4.3 i odjeljak 4.4 u Sažetku svojstava lijeka pod Liječnički pregled/savjetovanje).
- Umetnite spekulum, pogledajte grlić maternice, a zatim temeljito očistite cerviks i rođnicu prikladnim antiseptikom.
- Neka vam pomogne medicinska sestra ako je potrebno.
- Pomoću tenakula ili drugih pinceta uhvatite prednju usnu grlića maternice kako biste stabilizirali maternicu. Ako je maternica fiksirana i nagnuta unatrag (fiksirana maternica u retroverziji), prikladnije je uhvatiti stražnju usnu grlića maternice. Može se primijeniti lagano potezanje forcepsa kako bi se ispravio cervikalni kanal. Forceps treba ostati u ovom položaju te treba održati lagano istezanje grlića maternice tijekom cijelog postupka umetanja.
- Pomičite vaginalnu sondu unutar cervikalnog kanala do fundusa maternice kako biste odredili dubinu. Ako je dubina maternice <5,5 cm, prekinite postupak. Potvrdite smjer maternične šupljine i isključite postojanje znakova unutar materničnih abnormalnosti (npr. septum maternice, submukozni fibroidi) ili prethodno umetnuti intrauterini kontraceptiv koji nije uklonjen. Ako naiđete na poteškoće, razmotrite proširenje kanala. Ako je potrebno proširenje, razmotrite upotrebu analgetika i/ili paracervikalne anestezije.

Levosert se u šupljinu maternice umeće pomoću sklopa za umetanje pažljivo prateći upute koje se nalaze u pakiranju koje sadrži Levosert.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću
- Trenutna ili rekurentna upalna bolest zdjelice
- Infekcija donjeg dijela genitalnog sustava
- Poslijeporođajni endometritis
- Infekcija maternice nakon pobačaja unutar protekla tri mjeseca
- Cervicitis, cervikalna displazija
- Sumnja na ili potvrđena zloćudna bolest maternice ili cerviksa
- Tumor jetre ili neka druga akutna ili teška jetrena bolest
- Prirođena ili stečena abnormalnost maternice, uključujući fibroide ako oni izobličuju materničnu šupljinu
- Nedijagnosticirano abnormalno krvarenje iz maternice
- Stanja povezana s povećanom sklonošću infekcijama
- Trenutni tumori ovisni o hormonima, kao što je rak dojke, ili sumnja na takve tumore (vidjeti dio 4.4)
- Akutne zloćudne bolesti koje zahvaćaju krv ili leukemije, osim ako su u remisiji
- Nedavna trofoblastična bolest dok su vrijednosti hCG-a povišene
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Liječnički pregled

Prije umetanja potrebno je uzeti cjelovitu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled treba provesti vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Potrebno je izmjeriti puls i krvni tlak te provesti bimanualni pregled zdjelice kako bi se odredio položaj maternice. Prije umetanja sustava potrebno je isključiti trudnoću i izliječiti genitalne infekcije. Žene treba upozoriti da Levosert ne štiti od HIV-a (AIDS-a) ni drugih spolno prenosivih bolesti (vidjeti odlomak o zdjelničnim infekcijama u nastavku).

Ženu treba ponovno pregledati 4 do 6 tjedana nakon umetanja s ciljem provjeravanja niti za povlačenje i pravilnog položaja sustava. Može se razmotriti vaginalni ultrazvučni pregled kako bi se utvrdio točan položaj sustava. U slučaju da se Levosert ne može locirati u šupljini maternice, treba razmotriti ekspanziju ili potpunu perforaciju (vidjeti odlomak „Perforacija“ u nastavku) i može se napraviti rendgensko snimanje. Nakon toga, ponovni pregled treba obaviti jednom godišnje ili češće ako je klinički indicirano.

Žene treba potaknuti da odlaze na probirne preglede za bolesti cerviksa i dojki prikladne za njihovu dob.

Levosert sustav nije prikladan za upotrebu kao postkoitalna kontracepcija.

##### Uvjeti pod kojima se Levosert može koristiti uz oprez

Levosert se može koristiti uz oprez nakon savjetovanja se specijalistom ili treba razmotriti njegovo uklanjanje ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno otprije ili se po prvi put pojavi tijekom liječenja:

- migrena, žarišna migrena s asimetričnim gubitkom vida ili drugim simptomima koji ukazuju na prolaznu cerebralnu ishemiju
- iznimno jaka ili neuobičajeno česta glavobolja
- žutica
- izraženo povišenje krvnog tlaka
- zloćudne bolesti koje zahvaćaju krv ili leukemije u remisiji
- kronično liječenje kortikosteroidima
- simptomatske funkcionalne ciste na jajnicima u anamnezi
- aktivna ili prethodna teška arterijska bolest, kao što je moždani udar ili infarkt miokarda
- teški ili višestruki faktori rizika za arterijsku bolest
- trombotska arterijska ili bilo koja trenutna embolijska bolest
- akutna venska tromboembolija

Levosert se može koristiti uz oprez u žena s urođenom srčanom bolešću ili bolešću srčanog zaliska kod kojih postoji rizik od infektivnog endokarditisa.

Neredovita krvarenja mogu prikriti neke simptome i znakove polipa ili raka endometrija, pa u tim slučajevima treba razmotriti dijagnostičke mjere.

Žene koje koriste Levosert općenito treba potaknuti da prestanu pušiti.

##### Upozorenja i mjere opreza pri umetanju / uklanjanju

*Opće informacije:* Kod umetanja i uklanjanja sustava mogu se javiti bol i krvarenje. U slučaju poteškoća s umetanjem i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tijekom ili nakon umetanja, potrebno je odmah provesti fizikalni i ultrazvučni pregled kako bi se isključila perforacija tijela maternice ili cerviksa (vidjeti i odlomak ‘Perforacija’).

Postupak može dovesti do nesvjestice kao vazovagalne reakcije ili do napadaja u žena s epilepsijom. U slučaju ranih znakova vazovagalnog napadaja možda će se morati obustaviti postupak umetanja ili ukloniti sustav. Žena treba ostati u ležećem položaju, po potrebi spuštene glave i podignutih nogu, kako bi se

ponovno uspostavio dotok krvi u mozak. Dišni se putovi moraju održavati prohodnima; uvijek mora biti dostupan orofaringelani tubus. Dugotrajna bradikardija može se kontrolirati intravenski primijenjenim atropinom. Može se primijeniti i kisik, ako je dostupan.

*Perforacija:* Može doći do perforacije tijela maternice ili vrata maternice, najčešće tijekom umetanja, iako može biti otkriveno tek nakon nekog vremena, što može smanjiti djelotvornost Levosert sustava. U nekim slučajevima, sustav se može pomaknuti u intraabdominalno područje. To može biti povezano s jakom boli i kontinuiranim krvarenjem. Ako se posumnja na perforaciju, potrebno je što prije ukloniti sustav, što može zahtijevati kirurški zahvat.

Incidencija perforacije tijekom ili nakon umetanja Levosert sustava u kliničkom ispitivanju u kojem nisu sudjelovale do jilje iznosila je 0,1%.

U velikom prospektivnom, usporednom, neintervencijskom, kohortnom ispitivanju koje je obuhvatilo korisnice intrauterinog sustava za isporuku/intrauterinog uložka (N = 61 448 žena) incidencija perforacije iznosila je 1,3 (95% CI: 1,1 - 1,6) na 1000 umetanja u cjelokupnoj ispitivanoj kohorti; 1,4 (95% CI: 1,1 - 1,8) na 1000 umetanja u kohorti koja je koristila neki drugi intrauterini sustav za isporuku levonorgestrela te 1,1 (95% CI: 0,7 - 1,6) na 1000 umetanja u kohorti koja je koristila bakreni intrauterini uložak.

Ispitivanje je pokazalo da su i dojenje u vrijeme umetanja i umetanje sustava unutar 36 tjedana nakon porođaja bili povezani s povećanim rizikom od perforacije (vidjeti Tablicu 2). Ti su faktori rizika bili neovisni o vrsti umetnutog intrauterinog sustava isporuku/intrauterinog uložka.

Tablica 2: Incidencija perforacije na 1000 umetanja za cjelokupnu ispitivanu kohortu, stratificirana prema dojenju i vremenu između umetanja i porođaja (rodilje)

	Žene koje su dojile u vrijeme umetanja	Žene koje nisu dojile u vrijeme umetanja
Umetanje ≤ 36 tjedana nakon porođaja	5,6 (95% CI: 3,9 - 7,9; n=6047 umetanja)	1,7 (95% CI: 0,8 - 3,1; n=5927 umetanja)
Umetanje > 36 tjedana nakon porođaja	1,6 (95% CI: 0,0 - 9,1; n=608 umetanja)	0,7 (95% CI: 0,5 - 1,1; n=41 910 umetanja)

Proširenje promatračkog razdoblja na 5 godina u podskupini ove studije (N = 39,009 žena umetnutih s drugim sustavom koji sadrži levonorgestrel ili sustavom koji sadrži bakar, 73% tih žena imalo je dostupne informacije tijekom cijelih 5 godina praćenja), incidencija perforacije detektirane u bilo kojem trenutku tijekom cijelog 5-godišnjeg razdoblja bila je 2,0 (95% CI: 1,6 - 2,5) na 1000 umetanja. Dojenje u vrijeme umetanja i umetanje unutar 36 tjedana nakon poroda potvrđeni su kao faktori rizika i u podskupini koja je bila praćena do 5 godina.

Rizik od perforacije može biti povećan kod umetanja nakon porođaja (vidjeti dio 4.2), u do jilja te u žena s fiksiranom maternicom u retroverziji.

Ponovni pregled nakon umetanja treba provesti u skladu sa smjernicama navedenima u odlomku 'Liječnički pregled' uključujući razmatranje vaginalnog ultrazvučnog pregleda kako bi se utvrdio točan položaj sustava 4 do 6 tjedana nakon toga, što se može prilagoditi u žena s čimbenicima rizika za perforaciju ako je klinički indicirano.

*Zdjelična infekcija:* Među korisnicama bakrenih intrauterinih uložaka najviša stopa zdjeličnih infekcija bilježi se u prvih mjesec dana nakon umetanja, a nakon toga se smanjuje.

Poznati faktori rizika za upalnu bolest zdjelice su veći broj spolnih partnera, česti spolni odnosi i mlađa dob. Zdjelična infekcija može imati ozbiljnih posljedica jer može smanjiti plodnost i povećati rizik od izvanmaternične trudnoće. Kao i kod drugih ginekoloških ili kirurških zahvata, nakon umetanja

intrauterinog sustava može doći do teške infekcije ili sepse (uključujući sepsu uzrokovanu streptokokom skupine A), iako je to izuzetno rijetko.

Ako se u žena koje koriste Levosert pojave simptomi i znakovi koji ukazuju na zdjeličnu infekciju, indicirane su bakteriološke pretrage, praćenje se preporučuje čak i kod blagih simptoma, a potrebno je uvesti i odgovarajuće antibiotike. Nema potrebe za uklanjanjem Levosert sustava, osim ako se simptomi ne povuku nakon 72 sata ili ako žena ne izrazi želju da se Levosert ukloni. Levosert se mora ukloniti ako žena ima rekurentni endometritis ili zdjeličnu infekciju ili ako je akutna infekcija teška.

#### Komplikacije koje dovode do neuspjeha

*Izbacivanje* : U kliničkim ispitivanjima s Levosert sustavom u indikaciji kontracepcije, incidencija izbacivanja bila je niska (<4% umetanja) i u istom rasponu kao što je zabilježeno za druge spirale i intrauterine sustave. Simptomi djelomičnog ili potpunog izbacivanja Levosert sustava mogu uključivati krvarenje ili bol. Međutim, sustav se može izbaciti iz šupljine maternice, a da žena to ne primijeti, što dovodi do gubitka kontracepcijske zaštite. Budući da Levosert sustav smanjuje menstrualno krvarenje, povećanje menstrualnog krvarenja može ukazivati na izbacivanje.

Rizik od izbacivanja povećan je kod

- žena koje u anamnezi imaju obilno menstrualno krvarenje (uključujući žene koje imaju postavljen Levosert za liječenje obilnog menstrualnog krvarenja)
- žena koje u vrijeme umetanja imaju BMI veći od normalnog; rizik se povećava postupno s povećanjem BMI-a

Ženu treba savjetovati o mogućim znakovima izbacivanja te kako provjeriti niti za uklanjanje lijeka Levosert, te da se javi liječniku ako ne može napipati niti. Dok se ne potvrdi položaj lijeka Levosert, treba se primjenjivati mehanička metoda kontracepcije (npr. prezervativ).

Djelomično izbacivanje može smanjiti učinkovitost lijeka Levosert.

Djelomično izbačen lijek Levosert, treba ukloniti. Prilikom uklanjanja umetnuti novi sustav, uz uvjet da je isključena trudnoća.

*Zagubljene niti*: Ako niti za izvlačenje nisu vidljive u cerviksu na kontrolnom pregledu, prvo treba isključiti trudnoću. Moguće je da su se niti povukle u maternicu ili cervikalni kanal i da će se ponovno pojaviti tijekom sljedeće menstruacije. Ako je trudnoća isključena, niti se obično mogu locirati nježnim pregledom cervikalnog kanala odgovarajućim instrumentom. Ako ih je nemoguće pronaći, moguće je da su se otkinule ili da je sustav izbačen iz maternice, a u rijetkim je slučajevima moguće i da je sustav probio maternicu te se nalazi izvan nje. Treba dogovoriti vaginalni ultrazvučni pregled kako bi se odredio točan položaj sustava, a u međuvremenu savjetovati korištenje neke druge kontracepcije. Ako se ultrazvukom ne može odrediti položaj sustava i nema dokaza njegova izbacivanja, treba provesti obično rendgensko snimanje abdomena kako bi se isključio izlazak sustava iz maternice.

#### Neppravilna krvarenja

*Neredovito krvarenje*: Levosert obično značajno smanjuje gubitak krvi menstruacijom unutar 3 - 6 mjeseci uporabe. Obilnije menstrualno krvarenje ili neočekivano krvarenje mogu ukazivati na izbacivanje sustava. Ako menaragija potraje, ženu treba ponovno pregledati. Potrebno je provesti ultrazvučni pregled maternične šupljine. Treba razmotriti i biopsiju endometrija.

#### Rizik kod žena u predmenopauzi

Budući da je kod žena u predmenopauzi tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja moguće neredovito/točkasto krvarenje, prije umetanja Levosert sustava preporučuje se isključiti patološke promjene na endometriju.

*Kada treba razmotriti trudnoću u žena reproduktivne dobi:* Ako menstruacija ne nastupi unutar šest tjedana od početka prethodne menstruacije, treba razmotriti mogućnost trudnoće i isključiti izbacivanje sustava. U žena s amenorejom nije potrebno ponavljati test na trudnoću, osim ako ne postoje drugi simptomi koji to zahtijevaju. U približno 20% korisnica reproduktivne dobi dolazi do postupnog razvoja oligomenoreje i/ili amenoreje. Za detalje o stopama amenoreje, pogledati dio 5.1.

*Ponovna ocjena liječenja kod menoragije:* Levosert obično značajno smanjuje gubitak krvi menstruacijom unutar 3 – 6 mjeseci liječenja. Ako se u tom razdoblju ne postigne značajno smanjenje gubitka krvi, potrebno je razmotriti alternativne terapije.

#### Drugi rizici tijekom uporabe

*Izvanmaterična trudnoća:* Apsolutni rizik od izvanmaterične trudnoće među korisnicama intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela je nizak. Međutim, ako žena zatrudni dok je Levosert u maternici, povećana je relativna vjerojatnost izvanmaterične trudnoće. Mogućnost izvanmaternične trudnoće treba razmotriti u slučaju boli u donjem dijelu abdomena, osobito ako se uz to bilježi i izostanak menstruacije ili ako žena s amenorejom počne krvariti.

U provedenom kliničkom ispitivanju ukupna incidencija izvanmaterične trudnoće kod uporabe Levosert sustava iznosila je približno 0,12 na 100 žena-godina. Žene koje razmatraju uporabu Levosert sustava treba upozoriti na znakove, simptome i rizike izvanmaterične trudnoće. U žena koje zatrudne dok koriste Levosert sustav mora se razmotriti i ocijeniti mogućnost izvanmaterične trudnoće.

Žene koje u anamnezi imaju izvanmateričnu trudnoću, podvezivanje jajovoda ili zdjeljenu infekciju imaju povećan rizik od izvanmaterične trudnoće. Rizik od izvanmaterične trudnoće u žena koje u anamnezi imaju izvanmateričnu trudnoću i koriste Levosert sustav nije poznat. Mogućnost izvanmaternične trudnoće treba razmotriti u slučaju boli u donjem dijelu abdomena, osobito ako se uz to bilježi i izostanak menstruacije ili ako žena s amenorejom počne krvariti. Izvanmaterična trudnoća može zahtijevati kirurški zahvat te može dovesti do gubitka plodnosti.

*Ciste na jajniku:* U žena reproduktivne dobi uobičajeni su ovulacijski ciklusi s puknućem folikula. Ponekad je atrezija folikula odgođena pa se folikulogeneza može nastaviti. Ti se povećani folikuli ne mogu klinički razlikovati od cista na jajnicima. Većina je tih folikula asimptomatska, ali neke od njih mogu pratiti bol u zdjelici ili dispareunija.

U kliničkom ispitivanju Levosert sustava koje je obuhvatilo 280 žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem, od kojih je 141 žena koristila Levosert, cista na jajniku (simptomatska i asimptomatska) prijavljena je u 9,9% korisnica unutar 12 mjeseci od umetanja sustava. U kliničkom ispitivanju Levosert sustava koje je obuhvatilo 1751 ispitanicu, ciste na jajnicima javile su se u približno 4,5% korisnica koje su koristile Levosert sustav tijekom 6 godina, a 0,3% ispitanica prekinulo je uporabu Levosert sustava zbog ciste na jajniku.

U većini su slučajeva ciste na jajnicima nestale spontano unutar dva do tri mjeseca promatranja. Ako se to ne dogodi, preporučuje se nastaviti ultrazvučno praćenje i provesti druge dijagnostičke/terapijske mjere. U rijetkim slučajevima može biti potrebna kirurška intervencija.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

#### *Rak dojke*

##### *Rizik u žena u predmenopauzi*

U metaanalizi podataka iz 54 epidemiološka ispitivanja prijavljeno je da žene koje trenutno koriste kombinirane oralne kontraceptive, prvenstveno pripravke estrogena i progestagena, imaju blago povećan

relativan rizik (RR = 1,24) od dijagnoze raka dojke. Taj dodatan rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prekida primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile kombinirane oralne kontraceptive malen je u odnosu na ukupan rizik od raka dojke.

Rizik od dijagnoze raka dojke u žena koje koriste samo progestagenske metode (tablete, injekcije ili implantate koji sadrže samo progestagen), uključujući Levosert, vjerojatno je sličan onome koji se povezuje s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva. Međutim, dokazi za kontraceptive koji sadrže samo progestagen temelje se na mnogo manjim populacijama korisnica pa su stoga manje uvjerljivi od onih za kombinirane oralne kontraceptive.

#### Opće informacije

*Podnošenje glukoze:* Niske doze levonorgestrela mogu utjecati na podnošenje glukoze pa u žena sa šećernom bolešću koje koriste Levosert sustav treba pratiti koncentracije glukoze u krvi.

T-nosač Levosert sustava sadrži barijev sulfat, koji ga čini vidljivim na rendgenskim snimkama.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam progestagena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, osobito enzime citokroma P450, kao što su antikoagulativi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivni lijekovi (npr. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). S druge strane, djelatne tvari za koje se zna da inhibiraju enzime koji metaboliziraju lijekove (np. itraconazol, ketokonazol) mogu povisiti serumske koncentracije levonorgestrela. Utjecaj tih lijekova na kontracepcijsku učinkovitost Levosert sustava nije poznat, ali se zbog njegova lokalnog mehanizma djelovanja ne smatra značajnim.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Levosert se ne smije koristiti tijekom trudnoće ni u slučaju sumnje na trudnoću. Ako žena neplanirano zatrudni dok je Levosert u maternici (vidjeti dio 5.), potrebno je isključiti izvanmaterničnu trudnoću (vidjeti dio 4.4) i što prije ukloniti sustav jer postoji visok rizik od komplikacija u trudnoći (pobačaja, prijevremenog poroda, infekcije i seapse). Uklanjanje Levosert sustava ili ispitivanje maternice instrumentima može također rezultirati spontanom pobačajem. Ako nije moguće provesti te postupke ili ako žena želi nastaviti trudnoću, treba je upozoriti na te rizike, a takve trudnoće pomno nadzirati. Ženu treba uputiti da prijavi sve simptome koji ukazuju na komplikacije u trudnoći, kao što je grčevita bol u abdomenu praćena vrućicom.

#### *Lokalno izlaganje levonorgestrelu*

Uz to, ne može se isključiti povećani rizik od virilizirajućih učinka na ženski fetus zbog intrauterine izloženosti levonorgestrelu. Zabilježeni su izolirani slučajevi maskulinizacije vanjskih genitalija ženskog fetusa nakon lokalne izloženosti levonorgestrelu tijekom trudnoće s umetnutim intrauterinim sustavom koji otpušta levonorgestrel.

#### Dojenje

Levonorgestrel se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko nakon uporabe intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela. Budući da se ne očekuje nikakav rizik za dijete, dojenje se može nastaviti tijekom uporabe Levosert sustava. U žena koje su koristile intrauterini sustav za isporuku levonorgestrela tijekom dojenja rijetko je prijavljeno krvarenje iz maternice.

### Plodnost

Nakon uklanjanja intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela, plodnost u žena vraća se u uobičajeno stanje.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Levosert nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su češće tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon umetanja te se njihova učestalost smanjuje s dugotrajnom uporabom.

Vrlo česte nuspojave (koje se javljaju u više od 10% korisnica) uključuju krvarenje iz maternice/rodnice, uključujući točkasto krvarenje, oligomenoreju, amenoreju (vidjeti dio 5.1) i dobroćudne ciste na jajnicima.

Učestalost dobroćudnih cista na jajnicima ovisi o dijagnostičkoj metodi koja se koristila, a u kliničkim su ispitivanjima povećani folikuli dijagnosticirani u 12% ispitanica koje su koristile intrauterini sustav za isporuku levonorgestrela. Većina je folikula asimptomatska i nestaje unutar tri mjeseca.

U sljedećoj se tablici nuspojave navode prema MedDRA organskim sustavima. Učestalosti se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja.

Tablica 3: Nuspojave

Organski sustav	Nuspojave			
	Vrlo često: ≥ 1/10	Često: ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često: ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetko: ≥ 1/10 000 do < 1/1000
Infekcije i infestacije	bakterijske infekcije rodnice, vulvovaginalne gljivične infekcije			
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju i angioedem
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje nervoza smanjen libido		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja migrena presinkopa	sinkopa	
Krvožilni poremećaji		omaglica		
Poremećaji probavnog sustava		bol/nelagoda u abdomenu mučnina distenzija abdomena povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne		alopecija hirsutizam pruritus ekcem kloazma/hiperpigmentacija kože	osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštano g sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	krvarenje iz maternice/rodnice, uključujući točkasto krvarenje, oligomenoreja, amenoreja dobročudne ciste na jajnicima	bol u zdjelici dismenoreja iscjedak iz rodnice vulvovaginitis osjetljivost dojki na dodir bol u dojnama dispareunija spazam maternice	perforacija maternice* upalna bolest zdjelice endometritis cervicitis normalan nalaz Papa testa, stupanj II	

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			izvanmaterična trudnoća	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol pri postupku krvarenje pri postupku	izbacivanje intrauterinog kontracepcijskog sustava	edem	
Pretrage		povećanje tjelesne težine		

\*Ova se učestalost temelji na velikom prospektivnom, usporednom, neintervencijskom, kohortnom ispitivanju provedenom u korisnica intrauterinih sustava za isporuku/intrauterinih uložaka, koje je pokazalo da su dojenje u vrijeme umetanja i umetanje unutar 36 tjedana nakon porođaja neovisni faktori rizika za perforaciju (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima s intrauterinim sustavom sa levonorgestrelom koji su isključili dojlje, učestalost perforacije bila je "rijetka".

#### *Infekcije i infestacije*

Nakon umetanja intrauterinog sustava za isporuku prijavljeni su slučajevi sepse (uključujući sepsu uzrokovanu streptokokom skupine A) (vidjeti dio 4.4).

#### *Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje*

Kada žena zatrudni dok je Levosert u maternici, povećan je relativan rizik od izvanmaternične trudnoće (vidjeti dijelove 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' te 'Plodnost, trudnoća i dojenje').

#### *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

U korisnica intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela prijavljeni su slučajevi raka dojke (nepoznata učestalost, vidjeti dio 4.4).

Prijavljene su sljedeće nuspojave povezane s umetanjem ili uklanjanjem Levosert sustava: bol, krvarenje i vazovagalna reakcija praćena omaglicom ili sinkopom pri umetanju (vidjeti dio 4.4). Postupak također može izazvati napadaj u žena s epilepsijom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Nije primjenjivo.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Intrauterini kontraceptivi, plastični intrauterini uložak s progestagenom; ATK oznaka: G02BA03

Levonorgestrel je progestagen koji se u ginekologiji koristi na razne načine: kao progestagenska sastavnica oralnih kontraceptiva i hormonske nadomjesne terapije ili samostalno kao kontraceptiv u obliku mini-pilula i potkožnih implantata. Levonorgestrel se također može primijeniti izravno u materničnu

šupljinu u obliku intrauterinog sustava za isporuku. To omogućuje primjenu vrlo niske dnevne doze jer se hormon oslobađa izravno u ciljni organ.

Mehanizam kontracepcijskog djelovanja intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela uglavnom se temelji na hormonskim učincima koji dovode do sljedećih promjena:

- sprječavanja proliferacije endometrija
- povećanja gustoće cervikalne sluzi, što sprječava prolazak spermija
- supresije ovulacije u nekih žena

Očekuje se i da će fizička prisutnost sustava u maternici malo pridonijeti kontracepcijskom učinku.

Mehanizam djelovanja intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela na smanjenje gubitka krvi kod idiopatske menoragije vjerojatno se temelji na sprječavanju proliferacije endometrija.

#### Klinička djelotvornost

##### *Ispitivanje kontracepcije*

Kada se postavi prema uputama za umetanje, Levosert pruža kontracepcijsku zaštitu. Kontracepcijska učinkovitost Levosert sustava ocjenjivala se u velikom kliničkom ispitivanju. Kumulativna stopa trudnoće izračunata u obliku Pearlova indeksa (PI) u žena u dobi od 16 do uključivo 35 godina iznosila je 0,15 (95% CI: 0,02; 0,55) na kraju 1. godine te 0,18 (95% CI: 0,09; 0,33) na kraju 8. godine. Kumulativna stopnja trudnoće i godišnji Pearlovi indeksi su prikazani u donjoj tablici:

Tablica 4: Kumulativna stopa trudnoće i godišnji Pearlovi indeksi u populaciji primarne učinkovitosti (dob 16-35 godina pri ulasku u studiju)

Godina	Broj trudnoća	Broj ispitanica	Kumulativna stopnja trudnoće			Godišnji Pearlovi indeksi		
			Ciklusi	PI	Interval pouzdanosti od 95%	Ciklusi	PI	Interval pouzdanosti od 95%
<b>Godina 1</b>	2	1 276	17 175	<b>0,15</b>	(0,02; 0,55)	17 175	0,15	(0,02; 0,55)
<b>Godina 2</b>	4	1 035	31 380	<b>0,25</b>	(0,09; 0,54)	14 205	0,37	(0,10; 0,94)
<b>Godina 3</b>	1	860	43 140	<b>0,21</b>	(0,08; 0,43)	11 760	0,11	(0,00; 0,62)
<b>Godina 4</b>	1	720	53 031	<b>0,20</b>	(0,08; 0,39)	9 891	0,13	(0,00; 0,73)
<b>Godina 5</b>	1	597	61 368	<b>0,19</b>	(0,09; 0,36)	8 337	0,16	(0,00; 0,87)
<b>Godina 6</b>	0	500	68 284	<b>0,17</b>	(0,08; 0,33)	6 916	0,00	(0,00; 0,69)
<b>Godina 7**</b>	2	406	73 930	<b>0,19</b>	(0,10; 0,35)	5 646	0,46	(0,06; 1,66)
<b>Godina 8**</b>	0	302	78 229	<b>0,18</b>	(0,09; 0,33)	4 299	0,00	(0,00; 1,12)

PI = Pearlov indeks

\*dovršena tekuća godina

\*\*406 i 302 ispitanica su dovršile godinu 7 i godinu 8, redom, 380 i 257 ispitanica su bile mlađe od 39 godina na početku godine uporabe

Potkrijepljujuće analize za sedmu i osmu godinu godišnjeg, nekumulativnog Pearlvog indeksa, isključujući cikluse od 28 dana tijekom kojih je neka od ispitanica prijavila jedan ili više dana upotrebe neke druge metode kontracepcije iz denominatora i koristeći podskup populacije učinkovitosti ograničen

na ispitanice mlađe od 35 godina na početku godine imale su ukupno  $3,873 \times 28$ -dnevnih ciklusa s PI-jem od 0,67 (0,08; 2,42) i ukupno  $2,677 \times 28$ -dnevnih ciklusa s PI-jem od 0,00 (0,00; 1,79), redom.

Amenoreja je zabilježena u 19% korisnica Levosert sustava do kraja prve godine uporabe, 27% korisnica do kraja druge godine uporabe, 36% korisnica do kraja treće godine uporabe, 37% korisnica do kraja četvrte godine uporabe, 40% korisnica do kraja pete godine uporabe, 40% korisnica do kraja šeste godine uporabe, 39% do kraja sedme godine uporabe te 39% do kraja osme godine uporabe.

#### *Prekomjerno menstrualno krvarenje*

U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo žene s prekomjernim menstrualnim krvarenjem ( $\geq 80$  ml po menstrualnom ciklusu), Levosert je ostvario značajno smanjenje gubitka krvi tijekom menstruacije unutar 3 - 6 mjeseci liječenja. Do kraja trećeg mjeseca uporabe volumen menstrualne krvi u žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem smanjio se za 88%, a smanjenje od 82% održalo se tijekom cijelog ispitivanja (12 mjeseci). Učinak je održan tijekom produžene faze studije (do 36 mjeseci). Kod prekomjernog menstrualnog krvarenja uzrokovanog submukoznim fibroidima odgovor na liječenje može biti nešto manji. Manje krvarenje dovodi do porasta vrijednosti hemoglobina u krvi u žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Početna brzina oslobađanja levonorgestrela iz Levosert sustava *in vivo* od 20,4 mikrograma na dan smanjuje se na 17,7 mikrograma na dan tijekom prve godine, 15,3 mikrograma na dan tijekom druge godine, 13,3 mikrograma na dan tijekom treće godine, 11,5 mikrograma na dan tijekom četvrte godine, 10,0 mikrograma na dan tijekom pete godine te na 8,7 mikrograma na dan tijekom šeste godine. Budući da se levonorgestrel isporučuje izravno u materničnu šupljinu, uz niske koncentracije u plazmi ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 dana nakon umetanja te  $88 \pm 37$  pg/ml nakon 8 godina), njegovi su sistemski učinci zanemarivi.

Farmakokinetika levonorgestrela opsežno je ispitana i dokumentirana u literaturi. Poluvijek od 20 sati smatra se najboljom procjenom, premda su u nekim ispitivanjima zabilježene vrijednosti od svega 9 sati, a u drugima od čak 80 sati. Još jedan važan nalaz, koji doduše odgovara iskustvu s primjenom drugih sintetskih steroida, izražena je razlika u brzini metaboličkog klirensa među pojedinim korisnicama, čak i kod intravenske primjene. Levonorgestrel se u velikoj mjeri vezuje za proteine (uglavnom za globulin koji vezuje spolne hormone [engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG]) te se opsežno metabolizira do velikog broja neaktivnih metabolita.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude osim informacija koje su već uključene u druge dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka. Ti se podaci temelje na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

polidimetilsiloksanski (PDMS) spremnik  
polidimetilsiloksanska (PDMS) membrana  
T-nosač od polietilena male gustoće s 20 - 24% barijeva sulfata  
polipropilenske niti  
bakar ftalocijanin plava

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju. Vrećicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Levosert intrauterini sustav za isporuku sa sklopom za umetanje pojedinačno je pakiran u termički oblikovanu vrećicu (poliester) s odvojivim zaštitnim pokrovom.

Svako pakiranje sadrži jedan Levosert sustav u plastičnoj vrećici koja je pakirana u kutiju zajedno s Uputom o lijeku i karticom s podsjetnikom za bolesnicu.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Budući da se tehnika umetanja razlikuje od one za druge intrauterine uloške, poseban naglasak treba staviti na obuku o ispravnoj tehnici umetanja. Posebne upute za umetanje nalaze se u pakiranju. Levosert dolazi u sterilnom pakiranju, koje se ne smije otvarati sve do umetanja. Svakim sustavom treba rukovati uz aseptičke mjere opreza.

Ako je rub sterilne vrećice oštećen, sustav u njoj potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima za zbrinjavanje biološki opasnog otpada. Na jednak način treba zbrinuti i uklonjeni Levosert sustav te sklop za umetanje. Vanjsko pakiranje i unutarnje pakiranje mogu se zbrinuti kao kućni otpad.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budimpešta  
Mađarska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-896425945

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28. siječanj 2019./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. travnja 2026.