

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Levosert SHI 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 intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela i sklopa za umetanje. Intrauterini sustav za isporuku levonorgestrela djelomično je uveden u sklop za umetanje. Intrauterini sustav za isporuku sastoji se od polietilenskog nosača u obliku slova T (T-nosač) oko čijeg se okomitog dijela nalazi spremnik lijeka. Spremnik lijeka obavijen je neprozirnom membranom. Na jednom kraju okomitog kraka T-nosača nalazi se ušica, a na drugom dva vodoravna kraka. Za ušicu na kraju okomitog kraka T-nosača spojena je plava nit za uklanjanje. T-nosač Levosert SHI sustava sadrži barijev sulfat, koji ga čini vidljivim na rendgenskim snimkama.

Dimenzije T-nosača su 32 x 32 mm, a promjer cijevi za umetanje 4,8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Levosert SHI umeće se u materničnu šupljinu te je učinkovit osam godina za indicaciju kontracepcije i pokazuje učinkovitost tijekom tri godine u slučaju obilnog menstrualnog krvarenja. Stoga bi se Levosert SHI trebao ukloniti ili zamijeniti nakon osam godina korištenja, ili ranije ako se vrati obilno ili iritantno menstrualno krvarenje.

### Umetanje

Preporučuje se da Levosert SHI umeću samo liječnici/zdravstveni radnici koji imaju iskustva s umetanjem intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela i/ili koji imaju dostatnu izobrazbu za umetanje takvog sustava.

Prije umetanja, ženu treba pažljivo pregledati kako bi se otkrile bilo kakve kontraindikacije za umetanje sustava za isporuku levonorgestrela. Isključite trudnoću prije umetanja. Razmotrite mogućnost ovulacije i začeca prije upotrebe ovog proizvoda. Levosert nije pogodan za upotrebu kao postkoitalna kontracepcija (vidjeti dio 4.3 i dio 4.4 pod Liječnički pregled).

### *Kontracepcija i obilno menstrualno krvarenje*

Započinjanje liječenja s Levosert SHI	U žena reproduktivne dobi Levosert SHI umeće se u materničnu šupljinu unutar sedam dana od početka mjesečnice. U ovom slučaju Levosert SHI pruža kontracepcijsku zaštitu nakon umetanja i nije potrebna dodatna kontracepcija. Ako umetanje unutar 7 dana od početka menstruacije nije moguće ili žena nema redovite menstruacije, Levosert SHI se može umetnuti u bilo kojem trenutku tijekom menstrualnog ciklusa pod uvjetom da liječnik/zdravstveni radnik može pouzdano isključiti mogućnost prethodnog začeca. Međutim, u ovom slučaju nije pouzdano osigurana trenutna kontracepcijska zaštita nakon umetanja. Stoga bi se trebala koristiti barijerna metoda kontracepcije ili bi pacijentica trebala apstinirati od vaginalnog spolnog odnosa sljedećih 7 dana kako bi spriječila trudnoću.
Umetanje nakon porođaja	Pored gore navedenih uputa (Započinjanje liječenja sa Levosert SHI): Umetanje nakon porođaja treba odgoditi sve dok maternica potpuno ne involuira, no ne bi se smjelo obaviti ranije od 6 tjedana nakon poroda. Ako je involucija značajno odgođena, treba razmisliti o čekanju do 12 tjedana nakon poroda.
Umetanje nakon pobačaja u prvom tromjesečju	Levosert SHI se može umetnuti odmah nakon pobačaja u prvom tromjesečju. U tom slučaju dodatna kontracepcija nije potrebna.
Zamjena Levosert SHI	Levosert SHI se može zamijeniti novim sustavom u bilo kojem trenutku tijekom ciklusa. U tom slučaju dodatna kontracepcija nije potrebna.

Promjena metode kontracepcije (npr. kombinirani hormonski kontraceptivi, implantati)	Levosert SHI se može umetnuti odmah ako se pouzdano može utvrditi da žena nije trudna. Potreba za dodatnom kontracepcijom: Ako je prošlo više od 7 dana od početka menstrualnog krvarenja, žena bi trebala apstinirati od vaginalnog spolnog odnosa ili koristiti dodatnu kontracepcijsku zaštitu sljedećih 7 dana.
--	---

U slučaju poteškoća s umetanjem i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tijekom ili nakon umetanja, potrebno je provesti fizikalni i ultrazvučni pregled kako bi se isključila mogućnost perforacije.

Nakon umetanja, žene bi trebale biti ponovno pregledane nakon 4 do 6 tjedana kako bi se provjerile niti i osiguralo da je uređaj na ispravnom mjestu. Sam fizički pregled (uključujući provjeru niti) možda neće biti dovoljan da se isključi djelomična perforacija.

#### *Uklanjanje/zamjena*

Levosert SHI uklanja se nježnim povlačenjem niti hvataljkama. Ako niti nisu vidljive, a sustav se nalazi u materničnoj šupljini, može se izvaditi uskim kukastim hvataljkama ili posebnim instrumentom za izvlačenje niti. To može zahtijevati dilataciju cervikalnog kanala ili kiruršku intervenciju. Nakon uklanjanja Levosert SHI, sustav treba pregledati kako bi se osiguralo da je netaknut i potpuno uklonjen.

Tijekom teških uklanjanja, zabilježeni su pojedinačni slučajevi klizanja hormonskog cilindra preko bočnih krakova i njihovog sakrivanja unutar cilindra. Ova situacija ne zahtijeva daljnju intervenciju nakon što se utvrdi cjelovitost sistema. Kvržice bočnih krakova obično sprječavaju potpuno odvajanje cilindra od nosača u obliku slova T.

#### *Nastavak kontracepcije nakon uklanjanja*

- Ako žena želi nastaviti koristiti istu metodu, novi sustav se može umetnuti odmah nakon uklanjanja originalnog sustava.
- Ako žena ne želi nastaviti koristiti istu metodu, ali trudnoća nije poželjna, uklanjanje treba obaviti unutar 7 dana od početka menstruacije, pod uvjetom da žena ima redovite menstruacije. Ako se sustav uklanja u neko drugo vrijeme tijekom ciklusa ili žena nema redovite menstruacije, a imala je spolni odnos unutar tjedan dana, postoji rizik od trudnoće. Kako bi se osigurala kontinuirana kontracepcija, treba koristiti barijernu metodu kontracepcije (kao što su kondomi) najmanje 7 dana prije uklanjanja. Nakon uklanjanja, nova metoda kontracepcije treba se započeti odmah (slijedite upute za uporabu nove metode kontracepcije).

#### *Posebne populacije*

##### *Pedijatrijska populacija*

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

##### *Stariji pacijenti*

Nema indikacija za uporabu Levosert SHI u žena u postmenopauzi.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Levosert SHI nije se ispitivao u žena s oštećenjem funkcije bubrega.

## Način uporabe

Umetanje treba obaviti liječnik/zdravstveni radnik koristeći uz aseptičke mjere opreza.

Levosert SHI dolazi u sterilnom pakiranju koje se ne smije otvarati dok nije potrebno za umetanje. Ne sterilizirati ponovno. Namijenjeno je samo za jednokratnu uporabu. Izloženi proizvod treba rukovati s aseptičnim mjerama opreza. Ako je pečat sterilnog pakiranja slomljen, proizvod treba odbaciti (vidjeti dio 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom). Ne koristiti ako je unutarnje pakiranje oštećeno ili otvoreno. Ne umetati nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i pladnju s otvarajućim poklopcem nakon "EXP". Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan toga mjeseca.

Levosert SHI dolazi s karticom za podsjećanje pacijenta u vanjskoj kutiji. Ispunite karticu za pacijenta i dajte je pacijentici nakon umetanja.

### *Priprema za umetanje*

- Pregledajte pacijenticu kako biste isključili kontraindikacije za umetanje levosert SHI (vidjeti dio 4.3 i dio 4.4 pod Medicinski pregled).
- Umetnite spekulum, vizualizirajte cerviks te zatim temeljito očistite cerviks i vaginu pomoću odgovarajućeg antiseptičkog rastvora.
- Uposlite pomoćnika po potrebi.
- Zahvatite prednji rub cerviksa pincetom (tenakulumom) ili drugom pincetom radi stabilizacije maternice. Ako je maternica retrovertirana, može biti prikladnije zahvatiti stražnji rub cerviksa. Lagana vuča na pinceti može se primijeniti kako bi se ispravio cervikalni kanal. Pinceta treba ostati u poziciji, a blaga kontravuča na cerviksu treba se održavati tijekom cijelog postupka umetanja.
- Umetnite sondu kroz cervikalni kanal do fundusa kako biste izmjerili dubinu maternice. Ako je dubina maternice < 5,5 cm, prekinite postupak. Potvrdite smjer uterinske šupljine i isključite bilo kakve dokaze intrauterinih abnormalnosti (npr. septum, submukozni fibroidi) ili prethodno umetnutog intrauterinog kontraceptiva koji nije uklonjen. Ako naidete na poteškoće, razmotrite dilataciju kanala. Ako je potrebna dilatacija cerviksa, razmotrite uporabu analgetika i/ili paracervikalnog bloka.

Levosert SHI se umetne s priloženim aplikatorom u uterinsku šupljinu pažljivo slijedeći upute za umetanje koje se nalaze u kutiji s Levosert SHI sustavom.

### **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 SHI ne štiti od HIV-a (AIDS-a) ni drugih spolno prenosivih bolesti (vidjeti odlomak o zdjelici i genitalnim infekcijama u nastavku).

Pregled treba ponoviti četiri do šest tjedana nakon umetanja radi provjere niti i pravilnog položaja sustava. Dalje preglede treba provoditi prema kliničkoj indikaciji i prilagođeno svakoj ženi pojedinačno, a ne rutinski.

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

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

Levosert SHI može se koristiti uz oprez nakon savjetovanja sa 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 SHI 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 SHI 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 cerviksa, najčešće tijekom umetanja, koja može postati primjetna tek nakon nekog vremena. Perforacija može biti praćena jakim 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 SHI sustava u kliničkom ispitivanju u kojem nisu sudjelovale dojilje 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 1). Ti su faktori rizika bili neovisni o vrsti umetnutog intrauterinog sustava za isporuku/intrauterinog uložka.

Tablica 1: 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)

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 dojilja te u žena s fiksiranom maternicom u retroverziji.

Ponovni pregled nakon umetanja treba provesti u skladu sa smjernicama navedenima u odlomku „Liječnički pregled“, koje se mogu prilagoditi sukladno kliničkoj indikaciji u žena s faktorima rizika za perforaciju.

*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 SHI 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 SHI sustava, osim ako se simptomi ne povuku nakon 72 sata ili ako žena ne izrazi želju da se Levosert SHI ukloni. Levosert SHI mora se ukloniti ako žena ima rekurentni endometritis ili zdjeličnu infekciju ili ako je akutna infekcija teška.

#### Komplikacije koje dovode do neuspjeha

*Izbacivanje:* U kliničkim ispitivanjima lijeka Levosert SHI u indikaciji kontracepcije, učestalost izbacivanja bila je niska (<4% od svih umetanja) te u istom rasponu kao ona zabilježena za druge intrauterine uloške i intrauterine sustave. Simptomi djelomičnog ili potpunog izbacivanja lijeka Levosert SHI mogu uključivati krvarenje ili bol. Ipak, ovaj sustav može biti izbačen iz maternične šupljine, a da žena to i ne primijeti, što dovodi do gubitka kontracepcijske zaštite. Budući da lijek Levosert SHI smanjuje jačinu menstrualnog krvarenja, jačanje krvarenja može upućivati na izbacivanje sustava.

Rizik od izbacivanja povećan je kod

- žena koje u anamnezi imaju obilno menstrualno krvarenje (uključujući žene koje imaju postavljen Levosert SHI 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 SHI, te da se javi liječniku ako ne može napipati niti. Dok se ne potvrdi položaj lijeka Levosert SHI, treba se primjenjivati mehanička metoda kontracepcije (npr. prezervativ).

Djelomično izbacivanje može smanjiti učinkovitost lijeka Levosert SHI.

Djelomično izbačen lijek Levosert SHI 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 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 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.

#### Nepravilna krvarenja

*Neredovito krvarenje:* Levosert SHI obično značajno smanjuje gubitak krvi menstruacijom unutar 3 - 6 mjeseci uporabe. Obilnije menstrualno krvarenje ili neočekivano krvarenje mogu ukazivati na izbacivanje sustava. Ako menoragija 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 SHI 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. Za detalje o stopama amenoreje, vidjeti dio 5.1.

*Ponovna ocjena liječenja kod menoragije:* Levosert SHI 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 SHI u maternici, povećana je relativna vjerojatnost izvanmaterične trudnoće. Mogućnost izvanmaterične 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 SHI sustava iznosila je približno 0,12 na 100 žena-godina. Žene koje razmatraju uporabu Levosert SHI sustava treba upozoriti na znakove, simptome i rizike izvanmaterične trudnoće. U žena koje zatrudne dok koriste Levosert SHI sustav mora se razmotriti i ocijeniti mogućnost izvanmaterične trudnoće.

Žene koje u anamnezi imaju izvanmateričnu trudnoću, podvezivanje jajovoda ili zdjeličnu infekciju imaju povećan rizik od izvanmaterične trudnoće. Rizik od izvanmaterične trudnoće u žena koje u anamnezi imaju izvanmateričnu trudnoću i koriste Levosert SHI sustav nije poznat. Mogućnost izvanmaterične 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 SHI sustava koje je obuhvatilo 280 žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem, od kojih je 141 žena koristila Levosert SHI, cista na jajniku (simptomatska i asimptomatska) prijavljena je u 9,9% korisnica nakon 12 mjeseci od umetanja sustava. U kliničkom ispitivanju Levosert SHI sustava koje je obuhvatilo 1751 ispitanicu, ciste na jajnicima javile su se u približno 4,5% korisnica koje su koristile Levosert SHI sustava 0,3% ispitanica prekinulo je uporabu Levosert SHI 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.

*Psijatrijski poremećaji:* 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 SHI, 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 SHI sustav treba pratiti koncentracije glukoze u krvi.

### **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. itrakonazol, ketokonazol) mogu povisiti serumske koncentracije levonorgestrela. Utjecaj tih lijekova na kontracepcijsku učinkovitost Levosert SHI sustava nije poznat, ali se zbog njegova lokalnog mehanizma djelovanja ne smatra značajnim.

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

#### Trudnoća

Levosert SHI ne smije se koristiti tijekom trudnoće ni u slučaju sumnje na trudnoću. Ako žena neplanirano zatrudni dok je Levosert SHI 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, prijevremeni porod, infekcije i sepse). Uklanjanje Levosert SHI sustava ili ispitivanje maternice instrumentima može također dovesti do spontanog pobačaja. 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

Tijekom dojenja na dijete se prenosi približno 0,1% doze levonorgestrela. Budući da se ne očekuje nikakav rizik za dijete, dojenje se može nastaviti tijekom uporabe Levosert SHI 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 SHI 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. Većina je folikula asimptomatska i nestaje unutar tri mjeseca. U kliničkom su ispitivanju kod ukupno 280 uključenih ispitanica prijavljena 52 slučaja cista na jajnicima, od kojih su njih 25 koristile Levosert SHI.

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

Tablica 2: 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 hirzutizam pruritus ekcem kloazma/ hiperpigmentacija kože	osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			izvanmaterična trudnoća	

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	krvarenje iz maternice/rodnice, uključujući točkasto krvarenje, oligomenoreja, amenoreja dobroćudne ciste na jajnicima	bol u zdjelici dismenoreja iscjedak iz rodnice vulvovaginitis osjetljivost dojki na dodir bol u dojčkama dispareunija spazam maternice	perforacija maternice* upalna bolest zdjelice endometritis cervicitis normalan nalaz Papa testa, stupanj II	
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 korisnicima intrauterinog sustava za isporuku/intrauterinog 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 intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela koja nisu uključivala dojilje 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 SHI u maternici, povećan je relativan rizik od izvanmaternične trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

#### *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

U korisnicima intrauterinog sustava za isporuku levonorgestrela prijavljeni su slučajevi raka dojke (učestalost nije poznata, vidjeti dio 4.4).

Prijavljene su sljedeće nuspojave povezane s umetanjem ili uklanjanjem Levosert SHI 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 SHI pruža kontracepcijsku zaštitu. Kontracepcijska učinkovitost Levosert SHI 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 prve godine i 0,18 (95% CI: 0,09, 0,33) na kraju osme godine.

Kumulativni i godišnji Pearlovi indeksi su prikazani u donjoj tablici:

Tablica 3: 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%
Godina 1	2	1 276	17 175	<b>0,15</b>	(0,02; 0,55)	17 175	0,15	(0,02; 0,55)
Godina 2	4	1 035	31 380	<b>0,25</b>	(0,09; 0,54)	14 205	0,37	(0,10; 0,94)
Godina 3	1	860	43 140	<b>0,21</b>	(0,08; 0,43)	11 760	0,11	(0,00; 0,62)
Godina 4	1	720	53 031	<b>0,20</b>	(0,08; 0,39)	9 891	0,13	(0,00; 0,73)
Godina 5	1	597	61 368	<b>0,19</b>	(0,09; 0,36)	8 337	0,16	(0,00; 0,87)
Godina 6	0	500	68 284	<b>0,17</b>	(0,08; 0,33)	6 916	0,00	(0,00; 0,69)
Godina 7**	2	406	73 930	<b>0,19</b>	(0,10; 0,35)	5 646	0,46	(0,06; 1,66)
Godina 8**	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 Pearlovog indeksa, isključujući cikluse od 28 dana tijekom kojih je neka od ispitanica prijavila jedan ili više dana upotrebe neke druge metode kontracepcije iz denuminatora 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 SHI sustava do kraja prve godine uporabe, 27% korisnica do kraja druge godine uporabe, 37% 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 SHI ostvario je 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 se smanjio, a to se smanjenje održalo tijekom cijelog ispitivanja (12 mjeseci); kod prekomjernog menstrualnog krvarenja uzrokovanog submukoznim fibroidima odgovor na liječenje može biti nešto manji. Navedeni se učinak održao tijekom produžetka ispitivanja (do 36 mjeseci). Manje krvarenje dovodi do porasta vrijednosti hemoglobina u krvi u žena s prekomjernim menstrualnim krvarenjem.



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Početna brzina oslobađanja levonorgestrela iz Levosert SHI 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 te na 11,5 mikrograma na dan tijekom četvrte godine, 10,0 mikrograma na dan tijekom pete godine, 8,7 mikrograma na dan tijekom šeste godine, 7,5 mikrograma na dan tijekom sedme godine i 6,5 mikrograma na dan tijekom osme 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 82 godina), njegovi su sistemski učinci zanemarivi.

### Distribucija

Levonorgestrel se u velikoj mjeri vezuje za proteine (uglavnom za globulin koji vezuje spolne hormone [engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG]). Manje od 2% cirkulirajućeg levonorgestrela prisutno je u obliku slobodnog steroida. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije levonorgestrela iznosi približno 106 l.

### Biotransformacija

Levonorgestrel se opsežno metabolizira do velikog broja neaktivnih metabolita. Najvažniji metabolički putovi su redukcija  $\Delta^4$ -3-okso skupine i hidroksilacije na položajima  $2\alpha$ ,  $1\beta$  i  $16\beta$ , a zatim konjugacija. CYP3A4 glavni je enzim uključen u oksidacijski metabolizam levonorgestrela. Dostupni *in vitro* podaci ukazuju na to da bi u usporedbi s redukcijom i konjugacijom biotransformacijske reakcije posredovane CYP enzimima mogle biti od sporednog značaja za levonorgestrel.

### Eliminacija

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.

Ukupan klirens levonorgestrela iz plazme iznosi približno 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel se u neizmijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti se izlučuju fecesom i mokraćom uz omjer izlučivanja od približno 1. Poluvrijeme izlučivanja, koje se pretežno odnosi na metabolite, iznosi približno 1 dan.

## 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

Sastav spremnika lijeka i membrane: polidimetilsiloksan (PDMS)

Sastav T-nosača: T-nosač od polietilena niske gustoće s 20 - 24% barijeva sulfata

Sastav niti za uklanjanje: polipropilen, bakar ftalocijanin plava

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju, a zatvoreni podložak držati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Levosert SHI intrauterini sustav za isporuku sa sklopom za umetanje pojedinačno je pakiran u termički oblikovan plastični podložak s odvojivim zaštitnim pokrovom (TYVEK-polietilen). Sterilni podložak je zapakiran u složivu kutiju sa uputom o lijeku i karticom za pacijenta.

Veličine pakiranja:

Jedan intrauterini sustav sa sklopom za umetanje.

Višestruko pakiranje koje sadrži pet pakiranja pojedinačnih intrauterinih sustava sa sklopom za umetanje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **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 SHI dolazi u sterilnom pakiranju, koje se ne smije otvarati sve do umetanja. Svakim sustavom treba rukovati uz aseptičke mjere opreza. Nakon umetanja Levosert SHI sustava sklop za umetanje treba baciti.

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 SHI sustav te sklop za umetanje. Vanjsko pakiranje i unutarnje blister pakiranje sa odvojivim pokrovom 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-845986671

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

08. srpnja 2021./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07.10.2024.