

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosert, 52 mg (20 mikrogramów/24 h), system terapeutyczny domaciczny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją czynną jest lewonorgestrel (LNG).

System terapeutyczny domaciczny zawiera 52 mg lewonorgestrelu. Uwalniana początkowo dawka lewonorgestrelu wynosi około 20 mikrogramów. Dawka ta stopniowo zmniejsza się do około 6,5 mikrogramów/dzień po 8 latach stosowania. Średnia szybkość uwalniania LNG in vivo wynosi około 13,5 mikrograma/dzień przez okres 8 lat.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System terapeutyczny domaciczny (ang. Intrauterine system – IUS).

Produkt leczniczy składa się z aplikatora i systemu terapeutycznego domacicznego zawierającego lewonorgestrel, znajdującego się na końcu aplikatora. Aplikator składa się z rurki wprowadzającej, tłoczka, kołnierzyka, szkieletu (korpusu) i suwaka. Wkładka składa się z białego lub prawie białego cylindra zawierającego hormon, zlokalizowanego na szkielecie w kształcie litery T i pokrytego nieprzezroczystą membraną, która reguluje uwalnianie lewonorgestrelu. Szkielet w kształcie litery T ma pętlę na końcu pionowego trzonu i dwa poziome ramiona na drugim końcu. Nitki służące do usuwania systemu są dołączone do pętli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

Leczenie nadmiernych krwawień miesięczkowych (menorrhagia). Produkt leczniczy Levosert może być szczególnie skuteczny jako antykoncepcja (odwracalna) u kobiet, u których występują nadmierne krwawienia miesięczkowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Levosert jest zakładany do jamy macicy i zachowuje skuteczność przez 8 lat we wskazaniu antykoncepcja oraz przez 5 lat we wskazaniu dotyczącym nadmiernych krwawień miesięczkowych.

Antykoncepcja

W celu zapewnienia antykoncepcji, system Levosert należy usunąć przed upływem ósmego roku i od razu wymienić na nowy system Levosert, jeżeli konieczne jest jego dalsze stosowanie. W przypadku natychmiastowego założenia systemu nie jest wymagana dodatkowa ochrona.

Nadmierne krwawienia miesięczne (menorrhagia)

W przypadku wskazania dotyczącego nadmiernych krwawień miesięcznych system Levosert należy wymienić przed upływem piątego roku. Jeśli objawy nie powróciły do końca piątego roku stosowania, można rozważyć dalsze stosowanie po pięciu latach. System należy usunąć lub wymienić najpóźniej po 8 latach.

Zakładanie systemu

Stanowczo zaleca się, aby system Levosert był zakładany tylko przez pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w zakładaniu systemu terapeutycznego domacicznego (IUS) i (lub) którzy odbyli odpowiednie szkolenia z zakładania systemu Levosert.

Przed założeniem systemu pacjentka powinna zostać dokładnie zbadana w celu wykrycia wszelkich przeciwwskazań do jego założenia. Przed założeniem należy wykluczyć ciążę. Przed zastosowaniem tego produktu należy rozważyć możliwość owulacji i poczęcia. Produkt leczniczy Levosert nie jest odpowiedni do stosowania jako postkoitalny środek antykoncepcyjny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4 w części zatytułowanej „Badanie lekarskie”).

Antykoncepcja i obfite krwawienia miesięczne

Tabela 1. Kiedy zakładać produkt leczniczy Levosert u kobiet w wieku rozrodczym

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Levosert	- Produkt leczniczy Levosert należy założyć do jamy macicy w ciągu 7 dni od wystąpienia miesiączki. W takim przypadku produkt leczniczy Levosert zapewnia ochronę antykoncepcyjną po założeniu i nie jest konieczne stosowanie dodatkowej antykoncepcji. - Jeśli założenie w ciągu 7 dni od wystąpienia miesiączki nie jest możliwe lub kobieta nie ma regularnych miesiączek, produkt leczniczy Levosert można założyć w dowolnym momencie cyklu miesięczkowego, pod warunkiem, że personel medyczny może wiarygodnie wykluczyć możliwość wcześniejszego poczęcia. Jednak w tym przypadku natychmiastowa ochrona antykoncepcyjna po założeniu nie jest zapewniona. W związku z tym należy zastosować mechaniczną metodę antykoncepcji lub pacjentka powinna powstrzymać się od stosunków płciowych przez następne 7 dni, aby zapobiec ciąży.
Założenie poporodowe	Oprócz powyższych instrukcji (Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Levosert): Założenie poporodowe należy przełożyć do czasu całkowitej involucji macicy. Nie należy zakładać systemu wcześniej niż po upływie 6 tygodni od porodu. Jeśli involucja jest znacznie opóźniona, należy rozważyć odczekanie do 12 tygodnia po porodzie.
Założenie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży	Produkt leczniczy Levosert można założyć natychmiast po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży. W takim przypadku nie jest potrzebna dodatkowa antykoncepcja.
Wymiana systemu Levosert	System Levosert można wymienić na nowy w dowolnym dniu cyklu. W takim przypadku nie jest potrzebna dodatkowa antykoncepcja.
Zmiana z innej metody antykoncepcyjnej (np. złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, implantu)	- Produkt leczniczy Levosert można założyć natychmiast, jeśli istnieje wystarczająca pewność, że kobieta nie jest w ciąży. - Konieczność zastosowania dodatkowej antykoncepcji: Jeśli od wystąpienia krwawienia miesięczkowego minęło więcej niż 7 dni, kobieta powinna powstrzymać się od stosunków płciowych lub stosować dodatkową ochronę antykoncepcyjną przez kolejne 7 dni.

W przypadku trudności przy zakładaniu i (lub) silnego bólu lub krwawienia podczas lub po założeniu systemu, należy rozważyć możliwość perforacji i podjąć odpowiednie kroki, takie jak badanie fizykalne i ultrasonograficzne.

Po założeniu systemu, pacjentki powinny zostać ponownie zbadane po 4 do 6 tygodni w celu sprawdzenia nici i upewnienia się, że system znajduje się we właściwej pozycji. Samo badanie fizykalne (w tym sprawdzenie nici) może nie być wystarczające do wykluczenia częściowej perforacji.

Usuwanie/wymiana

W celu usunięcia systemu Levosert należy delikatnie pociągnąć kleszczykami za nitki. Jeśli nitki nie są widoczne, a system został wykryty w jamie macicy podczas badania ultrasonograficznego, można użyć wąskich kleszczyków. Ten sposób może wymagać rozszerzenia kanału szyjki macicy lub interwencji chirurgicznej. Po usunięciu systemu Levosert, należy sprawdzić, czy system nie został uszkodzony.

W czasie szczególnie trudnych procedur usuwania systemu odnotowano pojedyncze przypadki przesunięcia się cylindra zawierającego hormon powyżej poziomych ramion i ukrycie ich razem wewnątrz cylindra. Sytuacja ta nie wymaga dalszej interwencji, o ile system terapeutyczny domaciczny (IUS) pozostaje kompletny. Wybrzuszenia poziomych ramion zwykle uniemożliwiają całkowite oderwanie cylindra ze szkieletu wkładki w kształcie litery „T”.

Kontynuacja antykoncepcji po usunięciu systemu

- Jeśli pacjentka chce kontynuować stosowanie tej samej metody, to po usunięciu poprzedniego systemu można od razu założyć nowy.
- Jeśli pacjentka nie chce kontynuować stosowania tej samej metody, ale nie planuje ciąży, usunięcie należy przeprowadzić w ciągu 7 dni od wystąpienia miesiączki, pod warunkiem, że pacjentka regularnie miesiączkuje. Jeśli system zostanie usunięty w innym dniu cyklu lub pacjentka nie ma regularnych miesiączek, a w ciągu tygodnia odbyła stosunek płciowy, istnieje ryzyko zajścia w ciążę. Aby zapewnić ciągłość antykoncepcji, należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji (np. prezerwatywy) przez co najmniej 7 dni przed usunięciem systemu. Po usunięciu należy natychmiast rozpocząć stosowanie nowej metody antykoncepcji (należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi stosowania nowej metody antykoncepcji).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Levosert nie był badany u kobiet w wieku poniżej 16 lat. Produktu leczniczego Levosert nie należy stosować przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Levosert u kobiet po menopauzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Levosert jest przeciwwskazany u pacjentek, u których występuje rak wątroby lub inna ciężka choroba wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Levosert nie był badany u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Do zakładania przez pracownika służby zdrowia przy użyciu metody aseptycznej.

System Levosert jest dostarczany w sterylnym opakowaniu, którego nie należy otwierać aż do momentu zastosowania. Nie należy sterylizować ponownie. System można zastosować tylko jeden raz. Rozpakowany system powinien być zakładany w warunkach aseptycznych. W przypadku uszkodzenia sterylnego opakowania, system należy wyrzucić (patrz punkt 6.6). Nie należy stosować, jeśli

opakowanie wewnętrzne jest uszkodzone lub otwarte. Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

System Levosert jest dostarczany wraz z kartą przypominającą o badaniach kontrolnych dla pacjentki zawartą w zewnętrznym pudełku. kartę przypominającą dla pacjentki należy wypełnić i przekazać kobiecie po założeniu systemu.

Przygotowanie do założenia systemu

- Należy zbadać kobietę w celu wykluczenia przeciwwskazań do założenia systemu Levosert (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4 w części zatytułowanej „Badanie lekarskie”).
- Wprowadzić wziernik, uwidocznić szyjkę macicy, a następnie dokładnie oczyścić szyjkę macicy i pochwę odpowiednim roztworem antyseptycznym.
- W razie potrzeby należy skorzystać z pomocy asystenta.
- Chwycić przednią wargę szyjki macicy za pomocą haczyka chirurgicznego lub innych kleszczyków, aby ustabilizować macicę. Jeśli macica jest odwrócona, bardziej odpowiednie może być uchwycenie tylnej wargi szyjki macicy. W celu wyprostowania kanału szyjki macicy można delikatnie pociągnąć szyjkę macicy kleszczykami. Kleszczyki powinny pozostać na swoim miejscu, a delikatne pociągnięcie szyjki macicy powinno być utrzymywane przez cały czas trwania procedury zakładania.
- Wprowadzić sondę przez kanał szyjki macicy do dna macicy, aby zmierzyć głębokość. Jeśli głębokość macicy wynosi $< 5,5$ cm, należy przerwać zakładanie. Należy potwierdzić położenie jamy macicy i wykluczyć wszelkie oznaki nieprawidłowości wewnątrzmacicznych (np. przegroda, włókniaki podśluzówkowe) lub wcześniej założony wewnątrzmaciczny środek antykoncepcyjny, który nie został usunięty. W przypadku napotkania trudności należy rozważyć rozszerzenie kanału szyjki macicy. Jeśli konieczne jest rozszerzenie szyjki macicy, należy rozważyć zastosowanie środków przeciwbólowych i (lub) blokady szyjki macicy.

System Levosert jest zakładany do jamy macicy z wykorzystaniem załączonego aplikatora, zgodnie z instrukcjami dotyczącymi zakładania systemu znajdującymi się w pudełku zawierającym terapeutyczny system domaciczny Levosert.

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża lub podejrzenie ciąży;
- Istniejące lub nawracające stany zapalne narządów miednicy;
- Infekcje dolnego odcinka dróg rodnych;
- Poporodowe zapalenie błony śluzowej macicy;
- Infekcje macicy po poronieniu w ciągu ostatnich trzech miesięcy;
- Zapalenie szyjki macicy; dysplazja nabłonka szyjki macicy;
- Podejrzenie lub występowanie nowotworu złośliwego szyjki lub trzonu macicy;
- Nowotwór wątroby lub inne ostre lub ciężkie choroby wątroby;
- Wrodzone lub nabyte nieprawidłowości w budowie macicy, w tym włókniakomięśniaki zniekształcające jamę macicy;
- Niezdiagnozowane, nietypowe krwawienia z macicy;
- Stany, które sprzyjają rozwojowi infekcji;
- Podejrzenie lub występowanie nowotworów zależnych od hormonów, takich jak nowotwór piersi (patrz punkt 4.4);
- Nowotwory złośliwe dotyczące krwi lub białaczki za wyjątkiem okresu remisji;
- Niedawno przebyta choroba trofoblastu, gdy utrzymuje się podwyższony poziom hCG;
- Nadwrażliwość na substancje czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie lekarskie

Przed założeniem systemu kobieta musi zostać poinformowana o skuteczności, zagrożeniach, w tym o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z tymi zagrożeniami, zgodnie z opisem znajdującym się w ulotce dołączonej do opakowania, oraz o działaniach niepożądanych systemu Levosert.

Przed założeniem systemu należy zebrać pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Należy przeprowadzić badanie fizykalne z uwzględnieniem wyników wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń. Należy przeprowadzić badanie fizykalne, w tym badanie miednicy i badanie piersi. W razie potrzeby należy wykonać wymaz z szyjki macicy, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych.

Należy wykluczyć ciążę i choroby przenoszone drogą płciową, a infekcje narządów płciowych należy skutecznie wyleczyć. Należy określić położenie macicy i wielkość jamy macicy.

Prawidłowe umiejscowienie systemu Levosert jest szczególnie ważne, aby zapewnić równomierną ekspozycję endometrium na progestagen, zapobiec wydaleniu i zapewnić maksymalną skuteczność. Dlatego należy dokładnie przestrzegać instrukcji dotyczących zakładania. Ponieważ technika zakładania różni się od innych wkładek wewnątrzmacicznych, należy zwrócić szczególną uwagę na odpowiednie przeszkolenie w zakresie prawidłowej techniki zakładania.

Pacjentkę należy poinformować, że system Levosert nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową (należy odnieść się do punktu znajdującego się poniżej, dotyczącego infekcji narządów miednicy).

Ponieważ nieregularne krwawienia lub plamienia są częstą dolegliwością w pierwszych kilku miesiącach leczenia, przed założeniem wkładki należy wykluczyć występowanie patologicznych procesów w endometrium.

Jeśli nieprawidłowe krwawienia nasilają się podczas długotrwałego leczenia, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich procedur diagnostycznych.

Pacjentkę należy ponownie zbadać po upływie 4 do 6 tygodni od założenia systemu, aby sprawdzić nitki i upewnić się, że system znajduje się we właściwej pozycji. Następne badania należy przeprowadzić, jeśli będzie to klinicznie uzasadnione i dostosowane indywidualnie do stanu pacjentki.

Kobiety należy zachęcać do udziału w badaniach przesiewowych szyjki macicy i piersi, odpowiednio do ich wieku.

Produkt leczniczy Levosert nie jest wskazany do stosowania jako postkoitalny środek antykoncepcyjny.

Stany, w których system Levosert można stosować ostrożnie

System Levosert może być stosowany z ostrożnością po specjalistycznej konsultacji lub należy rozważyć usunięcie systemu, w przypadku występowania któregośkolwiek z następujących stanów lub wystąpienia ich po raz pierwszy w czasie leczenia:

- migrena, migrena ogniskowa z asymetrycznymi ubytkami pola widzenia lub innymi objawami wskazującymi na przemijające niedokrwienie mózgu,
- wyjątkowo silny ból głowy lub nietypowo częsty ból głowy,
- żółtaczka,
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,
- nowotwory złośliwe dotyczące krwi lub białaczki w okresie remisji,
- długotrwałe leczenie kortykosteroidami,
- występowanie w przeszłości objawów czynnościowych torbieli jajnika,
- występująca obecnie lub przebyta w przeszłości, ciężka choroba tętnic, jak np. udar mózgu lub zawał serca,
- ciężkie lub liczne czynniki ryzyka rozwoju choroby tętnic,
- zakrzepica tętnic lub jakakolwiek obecnie występująca choroba zatorowa,
- ostra żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Produkt leczniczy Levosert należy stosować ostrożnie u kobiet z wrodzonymi wadami serca lub

wadami zastawek serca, zwiększającymi ryzyko zapalenia wsierdza.

Nieregularne krwawienia mogą maskować pewne objawy związane z występowaniem polipów lub raka endometrium, dlatego w razie ich wystąpienia należy rozważyć odpowiednie działania diagnostyczne.

Kobiety stosujące system Levosert należy zachęcać do rzucenia palenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące założenia i (lub) usunięcia systemu

Informacje ogólne

Zakładaniu oraz usuwaniu systemu może towarzyszyć niewielki ból i krwawienie. W przypadku trudności przy zakładaniu i (lub) silnego bólu lub krwawienia podczas lub po założeniu systemu, należy natychmiast przeprowadzić badanie fizykalne i ultrasonograficzne w celu wykluczenia perforacji trzonu lub szyjki macicy (patrz także "Perforacja").

Zabieg może wywołać omdlenie na skutek reakcji wazowagalnej lub napad padaczkowy u chorych na padaczkę. W przypadku wczesnych objawów reakcji wazowagalnej, może być konieczne przerwanie zakładania lub usunięcie systemu. W celu przywrócenia przepływu krwi przez mózg, jeśli to konieczne, kobieta powinna leżeć, z obniżoną głową i z nogami uniesionymi pionowo do góry. Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych. Utrzymująca się bradykardia może być kontrolowana przez dożylną podanie atropiny. Można podać tlen, jeśli jest dostępny.

Perforacja

Najczęściej podczas zakładania może dojść do przebicia trzonu lub szyjki macicy, przy czym fakt ten może zostać wykryty dopiero w późniejszym czasie. Może to być związane z silnym bólem lub ciągłym krwawieniem. Jeżeli podejrzewa się perforację, należy jak najszybciej usunąć system; może w tym celu być konieczne wykonanie zabiegu operacyjnego.

Częstość występowania perforacji podczas lub po założeniu produktu leczniczego Levosert wynosiła 0,1% w badaniu klinicznym, w którym nie uczestniczyły kobiety karmiące piersią.

W szeroko zakrojonym prospektywnym, porównawczym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wewnątrzmaciczną (n=61448) częstość występowania perforacji wyniosła 1,3 przypadku (95% CI: 1,1–1,6) na 1000 założeń w całej kohorcie objętej badaniem, 1,4 przypadku (95% CI: 1,1–1,8) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących inny system zawierający lewonorgestrel i 1,1 przypadku (95% CI: 0,7–1,6) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących wkładkę zawierającą miedź. W badaniu tym wykazano, że zarówno karmienie piersią podczas zakładania jak i zakładania do 36 tygodni po urodzeniu wiązały się ze zwiększonym ryzykiem perforacji (patrz tabela 2). Wspomniane czynniki ryzyka były niezależne od rodzaju zastosowanej antykoncepcji wewnątrzmaciczej.

Tabela 2: Częstość występowania perforacji na 1000 założeń w całej kohorcie ze stratyfikacją ze względu na karmienie piersią i czas, od porodu do założenia (wieloródki)

	Karmienie piersią w terminie zakładania	Niekarmienie piersią w terminie zakładania
Założenie ≤ 36 tygodni po porodzie	5,6 (95% CI: 3,9-7,7; n=6047 założeń)	1,7 (95% CI: 0,8-3,1; n=5927 założeń)
Założenie > 36 tygodni po porodzie	1,6 (95% CI: 0,0-9,1; n=608 założeń)	0,7 (95% CI: 0,5-1,1; n=41910 założeń)

Po wydłużeniu okresu obserwacji do 5 lat w podgrupie w niniejszym badaniu (N = 39 009 kobiet, którym założono system zawierający lewonorgestrel lub wkładkę zawierającą miedź, u 73% z tych kobiet dostępne były informacje dotyczące pełnego 5-letniego okresu obserwacji), częstość

występowania perforacji wykrytej w dowolnym momencie w ciągu całego 5-letniego okresu wyniosła 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) na 1000 założeń. Potwierdzono, że karmienie piersią w momencie założenia i poród w okresie 36 tygodni przed założeniem były czynnikami ryzyka również w podgrupie obserwowanej przez maksymalnie 5 lat.

Ryzyko perforacji ściany macicy może być większe w przypadku założeń poporodowych (patrz punkt 4.2), u kobiet karmiących oraz u kobiet z trwale tyłopochyloną macicą.

Ponowne badanie lekarskie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi podanymi w punkcie zatytułowanym „Badanie lekarskie” powyżej, przy czym wytyczne te należy dostosować do wskazań klinicznych u kobiet z czynnikami ryzyka perforacji.

Infekcje narządów miednicy

U kobiet stosujących systemy terapeutyczne domaciczne (IUS) zawierające miedź ryzyko zakażenia narządów miednicy jest największe w pierwszym miesiącu po założeniu, a następnie maleje.

Znanymi czynnikami ryzyka infekcji narządów miednicy są kontakty seksualne z wieloma partnerami, częste stosunki seksualne oraz młody wiek. Infekcje narządów miednicy mogą mieć poważne konsekwencje, ponieważ mogą wpływać na płodność i zwiększać ryzyko ciąży pozamaciczej. Podobnie jak w przypadku innych zabiegów ginekologicznych lub chirurgicznych, również po założeniu systemu terapeutycznego domacicznego może dojść do rozwoju ciężkiego zakażenia lub sepsy (w tym sepsy wywołanej przez paciorkowce grupy A), choć jest to niezmiernie rzadkie zjawisko.

U kobiet stosujących system Levosert, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące infekcję narządów miednicy, zaleca się wykonanie badań bakteriologicznych i obserwację, gdy wystąpią nawet nieznaczne objawy wskazujące na infekcję oraz należy wdrożyć odpowiednią antybiotykoterapię. Nie ma potrzeby usuwania systemu Levosert, o ile objawy ustąpią w ciągu następnych 72 godzin lub jeśli pacjentka poprosi o usunięcie systemu. System Levosert należy usunąć, jeśli dochodzi do nawracających infekcji błony śluzowej macicy, narządów miednicy mniejszej lub jeśli występuje ostry stan zapalny.

Komplikacje, które mogą prowadzić do niepowodzenia metody

Samoistne wydalenie systemu

W badaniach klinicznych systemów terapeutycznych domacicznych Levosert we wskazaniu do stosowania w antykoncepcji, częstość wypadania systemu była niewielka (<4% założonych systemów) i występowała w takim samym stopniu jak notowany dla innych wkładek wewnątrzmacicznych i systemów terapeutycznych domacicznych. Objawami całkowitego lub częściowego wypadnięcia systemu Levosert mogą być krwawienie lub ból. Do wydalenia systemu z jamy macicy może również dojść bez wiedzy pacjentki, co prowadzi do utraty ochrony antykoncepcyjnej. Ponieważ Levosert zmniejsza obfitość krwawień miesięczkowych, nasilenie tych krwawień może być objawem wypadnięcia systemu.

Ryzyko wypadnięcia jest zwiększone

- u kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi w wywiadzie (w tym kobiet, które stosują system Levosert w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych)
- u kobiet z większym niż prawidłowy BMI (ang. Body Mass Index – wskaźnik masy ciała) w momencie zakładania systemu; ryzyko to zwiększa się stopniowo wraz ze zwiększaniem BMI.

Należy poinformować pacjentkę o możliwych objawach wypadnięcia oraz o sposobie sprawdzenia nici systemu Levosert oraz doradzić, aby skontaktowała się z lekarzem, jeśli nitki nie są wyczuwalne. Należy stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne (takie jak prezerwatywa) do czasu potwierdzenia lokalizacji systemu Levosert.

Częściowe wypadnięcie może zmniejszyć skuteczność działania systemu Levosert.

W przypadku częściowego wypadnięcia systemu Levosert należy go usunąć. Nowy system należy założyć od razu po usunięciu poprzedniego, pod warunkiem upewnienia się, że pacjentka nie jest w

cięży.

Brak nitki w ujściu szyjki macicy

Jeśli podczas badania kontrolnego nitki służące do usuwania systemu nie są widoczne w ujściu szyjki macicy, należy w pierwszej kolejności sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Nitki mogły schować się do kanału szyjki lub do jamy macicy i mogą się pojawić dopiero w czasie następnego krwawienia miesięczkowego. Jeśli nitki nie można znaleźć – mogły zerwać się, system mógł zostać wydalonny, lub w rzadkich przypadkach może on znajdować się poza macicą w następstwie perforacji. W celu upewnienia się o prawidłowym umiejscowieniu systemu można wykonać badanie USG, a pacjentce należy zalecić w tym czasie stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji. Jeśli badanie USG nie powiodło się, a jednocześnie nic nie wskazuje na samoistne wydalenie, należy przeprowadzić badanie radiologiczne jamy brzusznej w celu wykluczenia obecności systemu poza macicą.

Nieregularności w krwawieniach

Nieregularne krwawienia

Stosowanie systemu Levosert powoduje zazwyczaj znaczną redukcję krwawienia miesięczkowego w ciągu 3 do 6 miesięcy leczenia. Obfite krwawienie miesięczkowe lub nieoczekiwane krwawienie może wskazywać na wydalenie systemu. Jeżeli utrzymuje się krwotok miesięczkowy, kobietę należy ponownie zbadać. Ocenę jamy macicy należy wykonać za pomocą badania ultrasonograficznego. Należy rozważyć również biopsję endometrium.

Ryzyko u kobiet przed menopauzą

Ponieważ nieregularne krwawienia i (lub) plamienia mogą wystąpić w pierwszych miesiącach leczenia u kobiet przed menopauzą, przed założeniem systemu Levosert należy sprawdzić, czy nie występują stany patologiczne endometrium.

Kiedy należy sprawdzić, czy kobiety w wieku rozrodczym nie są w ciąży: Należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży, jeśli miesiączka nie wystąpiła w ciągu 6 tygodni od początku poprzedniego krwawienia. Należy również wykluczyć wydalenie systemu. Nie ma potrzeby powtórzenia testu ciążowego u niemiesiączkujących kobiet, o ile nie występują inne objawy. U kobiet w wieku rozrodczym, skąpe krwawienie i (lub) brak krwawienia może pojawiać się stopniowo u około 20% pacjentek, które stosują produkt leczniczy Levosert. W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat odsetka braku miesiączki, patrz punkt 5.1.

Porada dotycząca leczenia krwotoku miesięczkowego: Stosowanie systemu Levosert powoduje zazwyczaj znaczną redukcję krwawienia miesięczkowego w ciągu 3 do 6 miesięcy leczenia. Jeżeli w tym czasie nie zostanie istotnie zmniejszona utrata krwi, należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia.

Inne zagrożenia związane ze stosowaniem

Ciąża pozamaciczna

Bezwzględne ryzyko ciąży pozamacicznej u pacjentek stosujących system terapeutyczny domaciczny zawierający lewonorgestrel jest małe. Jednak, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po umieszczeniu systemu Levosert w macicy, względne ryzyko ciąży pozamacicznej jest zwiększone. Należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo ciąży pozamacicznej w przypadku wystąpienia bólu w podbrzuszu, szczególnie, gdy towarzyszy on zatrzymaniu krwawienia miesięczkowego lub pojawieniu się krwawień u kobiet niemiesiączkujących.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym, ogólna częstość występowania ciąż pozamacicznych podczas stosowania systemu Levosert wynosiła około 0,12 na 100 kobieto-lat. Kobiety rozważające zastosowanie systemu Levosert powinny zostać poinformowane na temat objawów podmiotowych, objawów przedmiotowych i zagrożeń związanych z ciążą pozamaciczną. U kobiet, które zaszły w ciążę podczas stosowania systemu Levosert, należy brać pod uwagę możliwość ciąży pozamacicznej i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w tym kierunku.

U kobiet z przebytą ciążą pozamaciczną, po zabiegach chirurgicznych w obrębie jajowodów lub z zakażeniem narządów miednicy mniejszej zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej.

Nie jest znane ryzyko wystąpienia ciąży pozamaciicznej u kobiet z przebytą ciążą pozamaciiczną, które stosują system Levosert. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży pozamaciicznej należy rozważyć w przypadku wystąpienia bólu w podbrzuszu, szczególnie w powiązaniu z brakiem krwawienia miesięczkowego lub jeśli krwawienie pojawi się u kobiet niemiesiączkujących. Ciąża pozamaciiczna może wymagać przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego i może wiązać się z utratą płodności.

Torbiele jajników

Cykle owulacyjne z pęknięciem pęcherzyka jajnikowego występują zazwyczaj u kobiet w wieku rozrodczym. Czasami atrezja pęcherzyka jest opóźniona i folikulogeneza może być kontynuowana. Tych powiększonych pęcherzyków nie można rozróżnić klinicznie od torbieli jajnika. W większości przypadków pęcherzyki te nie dają żadnych objawów, czasem jednak mogą powodować ból w obrębie miednicy lub ból w czasie stosunku.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem systemu Levosert, w którym uczestniczyło 280 kobiet z nadmiernymi krwawieniami miesięczkowymi, spośród których 141 stosowało system Levosert, występowanie torbieli jajników (objawowych i bezobjawowych) zgłaszano u 9,9% pacjentek w ciągu 12 miesięcy od założenia systemu. W badaniu klinicznym systemu Levosert, w którym uczestniczyło 1751 pacjentek, objawowe torbiele jajników występowały u około 4,7% kobiet używających systemu Levosert przez ponad 8 lat oraz u 0,3% kobiet, które zaprzestały stosowania systemu Levosert z powodu torbieli jajników.

W większości przypadków powiększone torbiele jajników zanikają samoistnie w ciągu dwóch do trzech miesięcy obserwacji. Jeśli to nie nastąpi, zaleca się regularne badania kontrolne USG i wdrożenie postępowania diagnostyczno-leczniczego. Rzadko konieczne jest leczenie chirurgiczne.

Zaburzenia psychiczne

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Rak piersi

Ryzyko u kobiet przed menopauzą

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, głównie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen i progestagen, nieznacznie zwiększa się względne ryzyko (ang. *Relative Risk*, RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie wobec ryzyka raka piersi w czasie całego życia.

Ryzyko wystąpienia raka piersi u pacjentek stosujących środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen (tabletki antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen, implanty i zastrzyki), w tym system Levosert, jest prawdopodobnie podobne do tego, które związane jest ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednakże, dla środków antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen, dowody dotyczą znacznie mniejszej liczby pacjentek i są mniej rozstrzygające niż w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Informacje ogólne

Tolerancja glukozy

Ponieważ małe dawki lewonorgestrelu mogą wpływać na tolerancję glukozy, u kobiet chorujących na cukrzycę stosujących system Levosert należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Środki ostrożności podczas usuwania systemu

Użycie nadmiernej siły lub ostrego narzędzia podczas usuwania może spowodować pęknięcie systemu dostarczającego lek. Dlatego po usunięciu należy sprawdzić, czy system Levosert został całkowicie usunięty.

Rama w kształcie litery T systemu Levosert zawiera siarczan baru, dzięki czemu system jest widoczny podczas obrazowania rentgenowskiego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Wpływ innych produktów leczniczych na system Levosert

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi enzymy mikrosomalne wątroby, co może powodować zwiększony lub zmniejszony klirens hormonów płciowych.

Substancje zwiększające klirens lewonorgestrelu, np.:

Fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna oraz potencjalnie również okskarbazepina, topiramet, felbamat, gryzeofulwina i preparaty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zmiennym wpływie na klirens lewonorgestrelu:

W przypadku podawania jednocześnie z hormonami płciowymi wiele inhibitorów proteazy HIV/HCV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenia progestagenów w osoczu.

Substancje zmniejszające klirens lewonorgestrelu (inhibitory enzymów), np.: Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia progestagenów w osoczu.

Wpływ tego typu produktów leczniczych na skuteczność systemu Levosert nie jest znany, ale nie uważa się, aby miał on duże znaczenie ze względu na głównie miejscowy mechanizm działania tego systemu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie systemu Levosert jest przeciwwskazane w czasie ciąży lub w razie podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży. Jeśli pacjentka zaszła w ciążę pomimo założonego systemu Levosert (patrz punkt 5), należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży pozamaciczej (patrz punkt 4.4) i usunąć system tak szybko, jak to możliwe, ponieważ może być zwiększone ryzyko komplikacji w ciąży (poronienie, przedwczesny poród, infekcja, sepsa). Usuwanie systemu Levosert lub badanie jamy macicy może również doprowadzić do samoistnego poronienia. Jeśli systemu nie można usunąć z jamy macicy lub jeśli pacjentka chce utrzymać ciążę, pacjentkę należy poinformować o ryzyku. Następnie taką ciążę należy prowadzić pod szczególną kontrolą lekarza. Pacjentkę należy poinformować, że wszelkie objawy sugerujące komplikacje ciąży, np. ściskający ból brzucha z gorączką, należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Miejscowa ekspozycja na lewonorgestrel

Ponadto nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wirylizacji płodów żeńskich z powodu wewnątrzmacicznego narażenia na działanie lewonorgestrelu. Odnotowano pojedyncze przypadki

maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych płodów żeńskich w następstwie miejscowego narażenia na lewonorgestrel podczas ciąży z założonym systemem terapeutycznym domacicznym uwalniającym lewonorgestrel.

Karmienie piersią

Po zastosowaniu systemu terapeutycznego domacicznego zawierającego lewonorgestrel, lewonorgestrel jest wydzielany w bardzo małych ilościach do mleka matki. Ponieważ nie stwierdzono żadnego ryzyka dla dziecka, podczas stosowania systemu Levosert można kontynuować karmienie piersią.

Podczas stosowania systemu terapeutycznego domacicznego zawierającego lewonorgestrel u kobiet karmiących piersią, rzadko występowały krwawienia z macicy.

Płodność

Stosowanie systemu terapeutycznego domacicznego zawierającego lewonorgestrel nie wpływa na płodność kobiety po jego usunięciu. Po usunięciu systemu terapeutycznego domacicznego, płodność kobiet powraca do normy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Levosert nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwuje się najczęściej w pierwszych miesiącach po założeniu systemu i przemijają podczas stosowania z upływem czasu.

Bardzo częste działania niepożądane (występujące u ponad 10% pacjentek) obejmują: krwawienia z pochwy i (lub) macicy, takie jak: plamienia, skąpe krwawienia lub jego brak (patrz punkt 5.1) oraz łagodne torbiele jajników.

Określenie częstości występowania łagodnych torbieli jajnika zależało od zastosowanej metody diagnostycznej. W badaniach klinicznych, u 12% pacjentek stosujących system terapeutyczny domaciczny zawierający lewonorgestrel, obserwowano powiększone pęcherzyki jajnikowe, jednak większość z nich nie dawała objawów i zanikała w okresie trzech miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs). Częstość występowania jest oparta na danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często: ≥ 1/10	Często: ≥ 1/100 do 1 < 10	Niezbyt często: ≥ 1/1000 do 1 < 100	Rzadko: ≥ 1/10000 do 1 < 1000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne pochwy, zakażenia grzybicze pochwy i sromu			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia psychiczne		Nastroje depresyjne, nerwowość, zmniejszone libido		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, migrena, stan przedomdleniowy	Omdlenia	
Zaburzenia naczyniowe		Zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha i (lub) dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, wzdęcia brzucha, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik		Łysienie, hirsutyzm, świąd, wyprysk, ostuda i (lub) nadmierna pigmentacja skóry	Wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Ciąża pozamaciczna	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienia z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienie, skąpe miesiączki, brak miesiączki, łagodne torbiele jajników	Ból w miednicy, bolesne miesiączkowanie, upławy, zapalenie sromu i pochwy, tkliwość piersi, ból piersi, dyspareunia, kurcze macicy	Perforacja macicy* Choroby zapalne miednicy, zapalenie błony śluzowej trzonu macicy, zapalenie szyjki macicy, rozmaz normalny klasy II Papanicolaou	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból podczas zakładania systemu, krwawienie podczas zakładania systemu	Wypadnięcie systemu wewnątrzmacicznego	Obrzęk	
Badania diagnostyczne		Wzrost masy ciała		

* Podana częstość oparta została na szeroko zakrojonym, prospektywnym, porównawczym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wewnątrzmaciczną, w którym wykazano, że karmienie piersią w czasie zakładania antykoncepcji wewnątrzmacicznej oraz zakładanie antykoncepcji wewnątrzmacicznej do 36 tygodnia po porodzie są niezależnymi czynnikami ryzyka perforacji (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z antykoncepcją wewnątrzmaciczną z lewonorgestrellem, z których wykluczono kobiety karmiące piersią, częstość perforacji została określona jako „rzadka”.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Po założeniu systemu terapeutycznego domacicznego opisywano przypadki sepsy (w tym sepsy wywołanej przez paciorkowce z grupy A) (patrz punkt 4.4).

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę po umieszczeniu systemu Levosert w macicy, względne prawdopodobieństwo ciąży pozamacicznej jest zwiększone (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

U kobiet stosujących domaciczny system terapeutyczny zawierający lewonorgestrel, zgłaszano przypadki raka piersi (częstość nieznana, patrz punkt 4.4).

Następujące reakcje niepożądane zgłaszano jako mające związek z procedurą założenia lub usunięcia systemu Levosert: ból, krwawienie oraz związana z założeniem systemu reakcja wazowagalna z zawrotami głowy i omdleniami (patrz punkt 4.4). Procedura może również wywołać drgawki u pacjentek z padaczką.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wewnątrzmaciczne środki antykoncepcyjne, plastikowy system terapeutyczny domaciczny z progestagenem, kod ATC: G02BA03

Lewonorgestrel jest progestagenem szeroko stosowanym w ginekologii: jako składnik progestagenowy w doustnych środkach antykoncepcyjnych, w hormonalnej terapii zastępczej bądź samodzielnie w antykoncepcji progestagenowej doustnej (minitabletki) lub implantach podskórnych. Lewonorgestrel może być także podawany bezpośrednio do jamy macicy w postaci systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego hormon. Metoda ta pozwala na stosowanie bardzo małej dawki dobowej, gdyż hormon uwalniany jest bezpośrednio do narządu docelowego.

Mechanizm działania systemu terapeutycznego domacicznego zawierającego lewonorgestrel opiera się głównie na działaniu hormonalnym, co powoduje następujące zmiany:

- zapobieganie wzrostowi endometrium,
- zagęszczenie śluzu szyjkowego zapobiega przedostawaniu się plemników przez kanał szyjki

- macicy,
- zahamowanie owulacji u niektórych kobiet.

Fizyczna obecność systemu w macicy może również wywierać niewielki wpływ na działanie antykoncepcyjne.

Skuteczność kliniczna

Badanie dotyczące antykoncepcji

Po założeniu systemu zgodnie z instrukcją, produkt leczniczy Levosert zapewnia ochronę antykoncepcyjną. Skuteczność antykoncepcyjną systemu Levosert oceniano w dużym badaniu klinicznym. Całkowity odsetek występowania ciąży, obliczony jako wskaźnik Pearla, u kobiet w wieku od 16 do 35 lat (włącznie) wynosił 0,15 (95% CI: 0,02, 0,55) pod koniec pierwszego roku oraz 0,18 (95% CI: 0,09, 0,33) pod koniec ósmego roku. Po upływie jednego roku u 19% kobiet stosujących Levosert wystąpił brak miesiączkowania, u 27% pod koniec drugiego roku stosowania, u 37% pod koniec trzeciego roku, u 36% pod koniec czwartego roku i u 40% do końca piątego roku oraz u 40% pod koniec szóstego roku użytkowania, 39% pod koniec siódmego roku użytkowania i 39% pod koniec ósmego roku użytkowania.

Zapobieganie wzrostowi śluzówki macicy to najbardziej prawdopodobny mechanizm działania domacicznego systemu terapeutycznego zawierającego lewonorgestrel w zmniejszaniu utraty krwi w przypadku idiopatycznego nadmiernego krwawienia miesiączkowego.

Nadmierne krwawienie miesiączkowe

W badaniu klinicznym z udziałem kobiet z nadmiernym krwawieniem miesiączkowym (≥ 80 ml w ciągu jednego cyklu miesiączkowego), stosowanie systemu Levosert związane było ze znaczącym zmniejszeniem utraty krwi spowodowanej miesiączką w ciągu 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Objętość krwawienia miesiączkowego zmniejszyła się o 88% u kobiet z nadmiernym krwawieniem miesiączkowym po 3 miesiącach stosowania, natomiast podczas całego badania (12 miesięcy) utrzymywało się zmniejszenie krwawienia o 82%. W przypadku nadmiernych krwawień wywołanych przez włókniaki podśluzówkowe skuteczność leczenia może być mniejsza. Zmniejszone krwawienie przyczynia się do wzrostu poziomu hemoglobiny we krwi u pacjentek, u których występują nadmierne krwawienia miesiączkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W warunkach *in vivo*, początkowa szybkość uwalniania lewonorgestrelu z systemu Levosert wynosząca 20,4 mikrogramów/dobę spada do 17,7 mikrogramów/dobę podczas pierwszego roku, oraz 6,5 mikrogramów/dobę podczas ósmego roku. Lewonorgestrel jest uwalniany bezpośrednio do jamy macicy, a jego stężenie w osoczu jest małe (252 ± 123 pg/ml siedem dni po założeniu systemu oraz 88 ± 37 pg/ml po 8 latach), co powoduje jedynie nieznaczne działanie ogólnoustrojowe.

Farmakokinetyka lewonorgestrelu była szeroko badana i opisywana w literaturze. Okres półtrwania został oszacowany na 20 godzin, chociaż niektóre badania wykazały znacznie krótszy - 9 godzin, a inne dłuższy - 80 godzin. Inną ważną obserwacją, choć jest ona zgodna z doświadczeniami dotyczącymi innych syntetycznych steroidów, są znaczne różnice w tempie klirensu metabolicznego wśród badanych osób, nawet gdy lewonorgestrel został podany drogą dożylną. Lewonorgestrel silnie wiąże się z białkami (głównie z globuliną wiążącą hormony płciowe [SHBG]) i jest intensywnie metabolizowany do wielu nieaktywnych metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, farmakokinetyki i toksyczności, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego lewonorgestrelu nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Lewonorgestrel jest dokładnie zbadanym progestagenem o działaniu antyestrogenowym, z dobrze

udokumentowanym profilem bezpieczeństwa po podaniu ogólnoustrojowym. Po domacicznym podawaniu lewonorgestrelu samicom małp przez okres od 9 do 12 miesięcy badania potwierdziły miejscową aktywność farmakologiczną z dobrą tolerancją miejscową i brak objawów toksyczności ogólnoustrojowej. Nie obserwowano toksycznego działania na płód królików po domacicznym podawaniu lewonorgestrelu. Ocena bezpieczeństwa elastomerów zastosowanych do wykonania zbiornika, z którego uwalniany jest hormon, polietylenowych części systemu oraz połączenia elastomeru i lewonorgestrelu oparta zarówno na ocenie toksyczności genetycznej w standardowych testach *in vitro* i *in vivo*, jak i na wynikach testów zgodności biologicznej prowadzonych na myszach, szczurach, świnkach morskich i królikach nie wykazała niezgodności biologicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polidimetylosiloksan (PDMS) zbiornik
Polidimetylosiloksan (PDMS) membrana
Rama w kształcie litery T z polietylenu z dodatkiem 20-24 % baru siarczanu
Nić z polipropylenu
Ftalocyjanina miedzi, niebieska

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać saszetkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Levosert domaciczny system terapeutyczny z urządzeniem wprowadzającym jest pakowany pojedynczo w saszetkę składającą się z 2 arkuszy: przezroczystej folii na bazie poliestru i zdejmowanej pokrywki z HDPE

Każde opakowanie zawiera jeden domaciczny system terapeutyczny w zrywalnej saszetce, która jest pojedynczo pakowana w opakowanie tekturowe z ulotką informacyjną dla pacjenta i kartą przypominającą dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ponieważ technika zakładania systemu różni się od techniki zakładania wkładek wewnątrzmacicznych, należy położyć szczególny nacisk na szkolenie dotyczące prawidłowej techniki zakładania. Specjalne instrukcje dotyczące zakładania systemu znajdują się w opakowaniu.

System Levosert jest dostarczany w sterylnym opakowaniu, które należy otworzyć tuż przed założeniem systemu. Każdy system powinien być zakładany w warunkach aseptycznych. W przypadku uszkodzenia sterylnego opakowania system należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi odpadów medycznych. W ten sam sposób należy postąpić z usuniętym

systemem Levosert i aplikatorem. Zewnętrzne opakowanie tekturowe i saszetka wewnątrz opakowania może być potraktowana jako zwykły odpad.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21336

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2013 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 03.12.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

7.11.2024 r.