

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMEUS

Levosert 20 mikrogrammi/24 tunnis intrauteriinne ravivahend

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine on levonorgestreel.

Intrauteriinne ravivahend sisaldab 52 mg levonorgestreeli. Levonorgestreeli algne vabanemine on ligikaudu 20 mikrogrammi ööpäevas, mis järk-järgulise vähenemisega on 6 aasta pärast ligikaudu 60%.

INN. *Levonorgestrelum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Intrauteriinne ravivahend.

Seade koosneb paigaldusseadmest ja levonorgestreeli sisaldavast ravivahendist, mis on asetatud paigaldusseadme tippu. Paigaldusseadme osadeks on paigaldustoru, kolb, äärik, keha ja liugur. Ravivahend koosneb valgest või peaaegu valgest hormooni elastomeersüdamikust, mis on paigaldatud T-kujulisele raamile ja kaetud läbipaistmatu toruga, mis reguleerib levonorgestreeli vabanemist. T-kujulise raami vertikaalse osa ühes otsas on silmus ning teises otsas kaks horisontaalset haara. Eemaldusniidid on kinnitatud silmuse külge.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Tugeva menstruaalverejooksu ravi naistel, kes soovivad kasutada (pöörduva toimega) rasestumisvastast vahendit.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Ravi alustamine

Levosert paigaldatakse fertiilses eas naiste emakaõõnde seitsme päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest. Selle võib asendada uue ravivahendiga igal ajal, sõltumata menstruatsioonitsüklist.

*Sünnitusjärgne paigaldamine:* Et vähendada perforatsiooni tekkeriski, tuleb sünnitusjärgset ravivahendi paigaldust edasi lükata, kuni emakas on täielikult taastunud. Ärge paigaldage enne, kui sünnitusest on möödunud 6 nädalat. Kui patsiendil esineb sünnitusjärgselt tugev veritsus ja/või valu, tuleb enne ravivahendi paigaldamist teha kindlaks, et see ei ole põhjustatud infektsioonidest või mõnest muust tegurist. Levosert'i võib paigaldada ka kohe pärast esimese trimestri aborti.

Levosert'i rasestumisvastane ja tugevat menstruaalverejooksu vähendav toime kestab 6 aastat. Ravivahend tuleb eemaldada pärast 6 aastat kasutamist.

Kui kasutaja soovib sama meetodiga jätkata, saab uue ravivahendi paigaldada kohe, sellisel juhul ei ole täiendavat rasestumisvastast kaitset vaja.

#### *Lapsed*

Levosert'i kasutamist ei ole uuritud patsientidel alla 16 eluaasta. Levosert'i ei tohi kasutada enne menarhet.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Levosert on vastunäidustatud maksakasvajaga või teiste ägedate või raskete maksahaigustega patsientidele (vt lõik 4.3).

#### *Kasutamise- ja käsitsemisjuhised*

Levosert on steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne paigaldamisprotseduuri. Pakendist välja võetud ravivahendit tuleb käsitseda aseptilistes tingimustes. Juhul, kui steriilse pakendi tihend on katki, tuleb ravivahend ära visata (vt lõik 6.6 ravimpreparaadi hävitamise juhiseid).

#### *Kuidas Levosert'i paigaldada*

On tungivalt soovituslik, et Levosert'i paigaldab ainult arst/tervishoiutöötaja, kellel on levonorgestreeliga intrauteriinse ravivahendi paigaldamise kogemus ja/või kes on läbinud levonorgestreeliga intrauteriinse ravivahendi paigaldamise väljaõppe.

Juhul kui paigaldamine on raske ja/või patsiendil esineb paigaldamise ajal või selle järgselt tugev valu või veritsus, vt palun lõik 4.4.

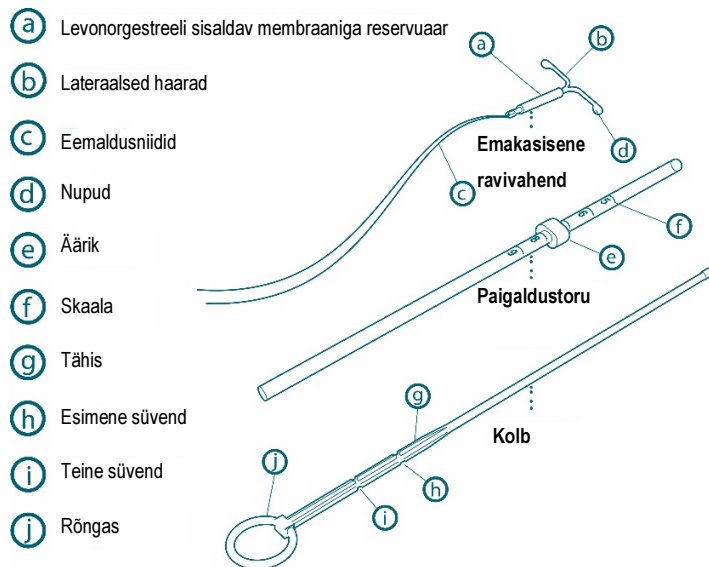
Levosert on pakendatud steriilselt, ravivahend on eelnevalt steriliseeritud etüleenoksiidiga. Ärge steriliseerige uuesti. Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge kasutage, kui sisemine pakend on kahjustatud või avatud. Paigaldage ravivahend enne pakendil märgitud kuu viimast päeva.

Levosert tuleb paigaldada kaasasoleva paigaldusseadme abil emakaõõnde, järgides hoolikalt paigaldamisjuhiseid.

Järgmine paigaldamisjuhiseid on kaasas intrauteriinse ravivahendi karbiga.

**Palun lugege järgmist kasutusjuhendit tähelepanelikult, kuna see paigaldusseade võib erineda teistest intrauteriinsetest ravivahenditest, mida te olete varem kasutanud.**

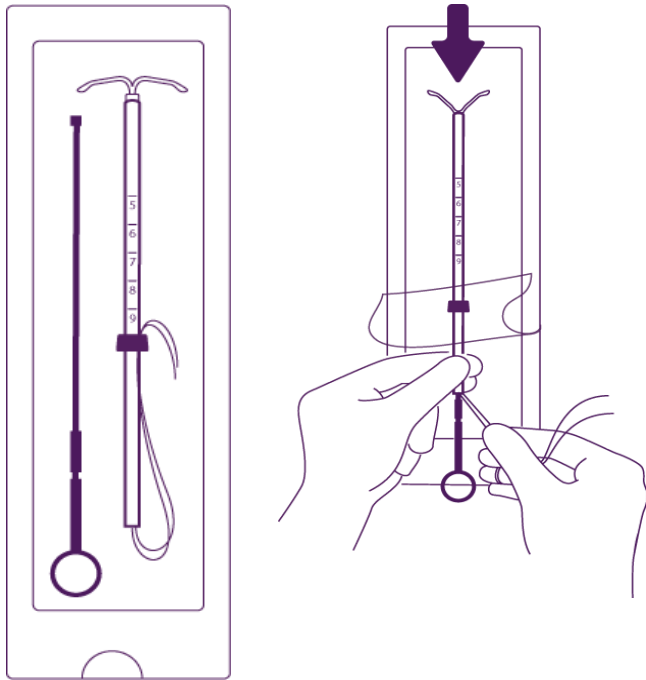
## Kirjeldus



## Kasutamistingimused

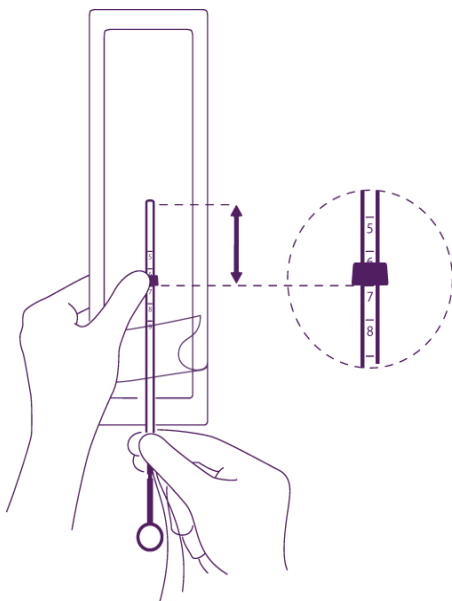
1. Levosert paigaldatakse fertiilses eas naistele seitsme päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest. Selle võib asendada uue ravivahendiga igal ajal, sõltumata menstruatsioonitsükli ajast.
2. On tungivalt soovituslik, et Levosert'i paigaldab ainult arst/tervishoiutöötaja, kes on läbinud vastava väljaõppe ning lugenud hoolikalt enne Levosert'i paigaldamist neid kasutusjuhendeid.
3. Levosert on pakendatud steriilsesse pakendisse, pakendit ei tohi avada varem, kui vahetult enne paigaldamist. Pakendist eemaldatud ravivahendit tuleb käsitada aseptilistes tingimustes. Ärge kasutage, kui sisemine pakend on kahjustatud või avatud.
4. Günekoloogilise läbivaatusega määrake kindlaks emaka asend (anteversioon, retoversioon) ja suurus. Välistage rasedus ja vastunäidustused.
5. Paigaldage peegel, kasutage sobivat aseptilist lahust tupe ja emakakaela puhastamiseks.
6. Emakakaela stenoosi korral kasutage emakakaela laiendajat. Ärge kasutage vastupanu korral jõudu.
7. Haarake emakakael kuultangidega ja tõmmake õrnalt, et emakakaelakanalit ja emakaõõnt sirgemaks venitada.
8. Määrake emaka sügavus sondiga. Kui emaka sügavus on < 5,5 cm katkestage protseduur.

Ettevalmistused paigaldamiseks



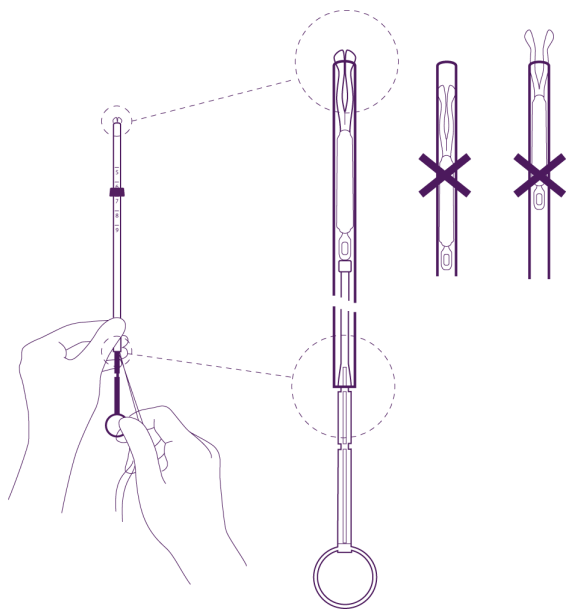
*Paigaldage kolb ja ravivahend paigaldustorusse*

Avage osaliselt blister (ligikaudu 1/3 alumisest otsast) ja paigaldage kolb paigaldustorusse. Eemaldage äärikust niidid. Tõmmake niite, et paigaldada ravivahend torusse. Ravivahendi haarad peavad jääma horisontaalsesse asendisse, paralleelselt ääriku lameda küljega.



*Asetage ääriku alumine serv mõõdetud tulemusele*

Asetage sinine äärik nii, et selle alumine serv näitaks sondiga mõõdetud tulemust. Ääriku lame külg peab alati jääma haaradega paralleelselt. See võimaldab haaradel emakakaelas õigesti avaneda.

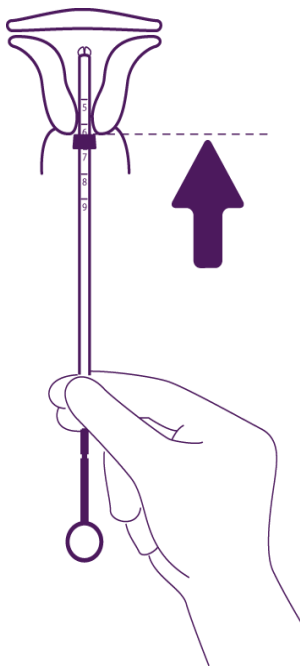


### *Kohandage ravivahendi asetust paigaldustorus*

Ravivahendi asetuse kohandamiseks hoidke kindlalt kolbi ja tõmmake niitidest ning liigutage toru.

Lateraalsete haarade otstes olevad nupud peavad olema üksteisega tihedalt koos vastassuunalises asetuses, veidi üle paigaldustoru ülemise ääre (vt suurendus 1) ja toru teine serv tuleb joondada kolvi esimese süvendiga (vt suurendus 2). Kui toru ei ole joondatud kolvi esimese süvendiga, peate niite tugevamalt tõmbama.

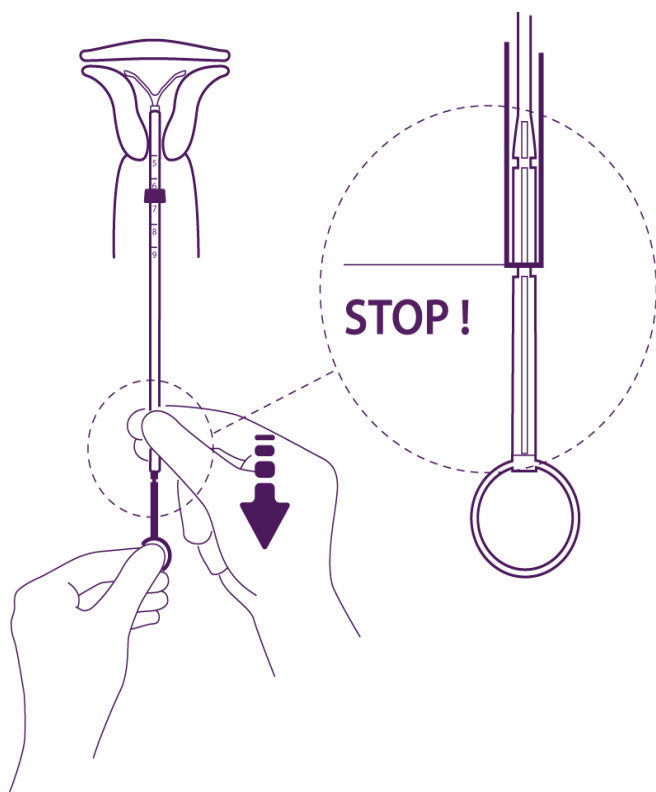
### *Paigaldamine*



*Sisestage seade emakakaela kanalisse, kuni sinine äärrik puudutab emakakaela*

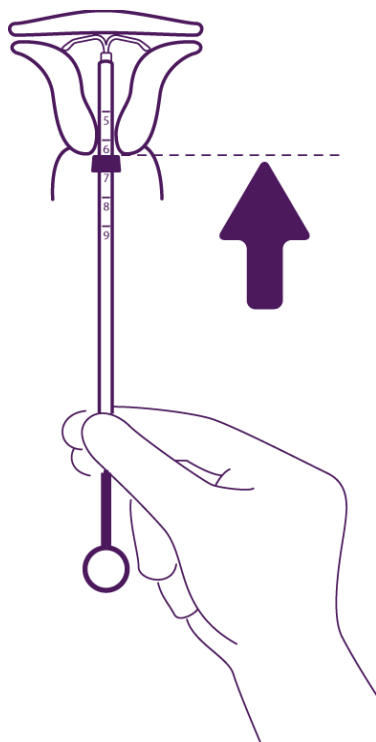
Võtke kogu seade blistrist välja, hoides kindlalt kolbi ja paigaldustoru koos õiges asendis.

Sisestage seade emakakaela kanalisse kuni sinine äärrik puudutab emakakaela.



### *Vabastage emakasisese ravivahendi haarad*

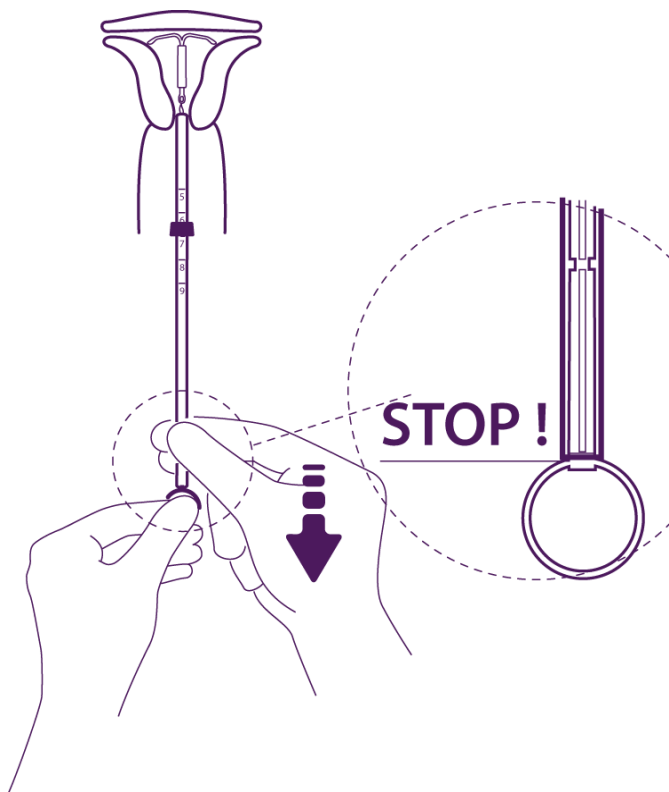
Hoidke kolbi, vabastage niidid ja tõmmake paigaldustoru alla, kuni selle alumine serv joondub kolvi teise sүvendiga.



### *Lükake ravivahend emakaõõnde*

Ravivahendi paigaldamiseks emakaõõnde, lükake paigaldustoru samaaegselt koos kolviga, kuni sinine äärik puudutab jälle emakakaela.

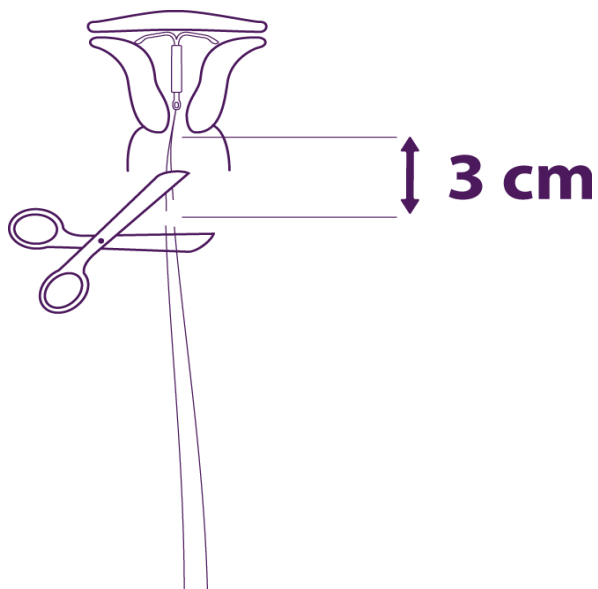
Levosert on nüüd õigesti emakaõõnde paigaldatud.



*Vabastage ravivahend paigaldustorust emakaõõnde*

Kolbi liigutamata, tõmmake paigaldustoru alla kuni kolvi all servas asuva rõngani. Kerget vastupanu võivad tekitada kolbi seintel olevad kühmud. Sellest hoolimata, tõmmake paigaldustoru alla kuni kolvi rõngani.

Levosert on nüüd täielikult paigaldustorust vabastatud.



*Eemaldage üksteise järel ravivahendi sisestamiseks kasutatud seadmed ja lõigake niidid*

Eemaldage üksteise järel: esimesena kolb, siis paigaldustoru.

Lõigake niidid nii, et nende pikkus jääks emakakaelast väljapoole ligikaudu 3 cm.

## **OLULINE!**

Juhul, kui ravivahendi paigaldamisega tekkisid raskused ja/või paigaldamise käigus või pärast seda tekkis erandlik valu või verejooks, tuleb teha viivitamatult arstlik läbivaatus ja ultraheliuuring, et välistada emakakeha või emakakaela perforatsiooni teke. Kui osutub vajalikuks, eemaldage ravivahend ja paigaldage uus steriilne ravivahend.

Palun teatage kõikidest emaka perforatsiooni juhtudest või ravivahendi paigaldamise käigus esinenud raskustest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### *Kuidas Levosert'i eemaldada*

Levosert'i saab eemaldada, tõmmates õrnalt tangidega eemaldusniitidest. Kui niidid ei ole nähtaval ja ravivahend asub emakaõõnes, tuleb ravivahendi eemaldamiseks kasutada kitsaid kuultange või emakas asuvat keermega silmust. Sellisel juhul võib vajalikuks osutada emakakaela dilatatsioon.

Kui ei soovita rasestuda, tuleb fertiilses eas naistel ravivahendi eemaldamine menstruaaltsükli olemasolul läbi viia menstruatsiooni ajal. Kui ravivahend eemaldatakse tsükli keskel ja naisel on olnud eelneva nädala jooksul seksuaalvahekord, võib ta rasestuda, kui kohe ei paigaldata uut ravivahendit.

Pärast Levosert'i eemaldamist tuleb kontrollida ravivahendi terviklikkust. Raskendatud eemaldamiste puhul on üksikutel juhtudel teatatud hormoonsilindri libisemisest üle horisontaalsete haarade, peites need silindri sisemusse. Kui on veendunud intrauteriinses ravivahendi terviklikkuses, pole edasine sekkumine vajalik. Horisontaalsete haarade otstes olevad nupud hoiavad tavaliselt ära silindri täieliku eraldumise T-kujulisest raamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Rasedus või raseduse kahtlus;
- Hetkel esinev või krooniline väikevaagna elundite põletik;
- Alumise genitaaltrakti infektsioonid;
- Sünnitusjärgne endometriit;
- Abordijärgne infektsioon viimase kolme kuu jooksul;
- Emakakaela põletik, emakakaela düsplaasia;
- Kinnitatud emaka või emakakaela maliigsus või nende kahtlus;
- Maksakasvaja või mõni muu äge või raske maksahaigus;
- Kaasasündinud või omandatud emaka anomaaliad, sealhulgas emaka fibroomid, kui need moonutavad emakaõõne kuju;
- Ebaselge etioloogiaga veritsus emakast;
- Seisundid, mis on seotud suurenenud vastuvõtlikkusega infektsioonide suhtes;
- Hormoon-sõltuva kasvaja olemasolu või selle kahtlus, nagu rinnanäärmevähk (vt lõik 4.4);
- Äge pahaloomuline kasvaja, mis mõjutab verepilti või leukeemia, juhul kui haigus ei ole remissioonis;
- Hiljuti esinenud trofoblasti haigus, kus hCG tase jääb kõrgeks;
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Meditiiniline läbivaatus*

Enne ravivahendi paigaldamist tuleb kontrollida isiklikku ja perekondlikku haiguslugu. Vastavalt sellele tuleb läbi viia füüsiline läbivaatus ning arvestada ravivahendi kasutamise vastunäidustusi ja hoiatusi. Mõõta tuleb pulsisagedust ja vererõhku ning vajalik on teostada bimanuaalne väikevaagnauuring emaka asendi määramiseks. Patsienti tuleb uuesti kontrollida 6 nädalat pärast ravivahendi paigaldamist ning edaspidi kliinilise näidustuse esinemisel vastavalt konkreetse naise vajadustele. Rutiinset kontrolli ei ole vaja rakendada. Enne ravivahendi paigaldamist tuleb välistada rasedus ning suguelundite infektsioonid



tuleb korralikult välja ravida. Naisi peab teavitama, et Levosert ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest (vt palun allpool toodud väikevaagna elundite infektsiooni lõiku). Naisi tuleks julgustada osalema emakakaela ja rinnanäärme sõeluuringutes, vastavalt nende vanusele.

#### Levosert'i tuleb kasutada ettevaatusega alljärgnevate seisundite korral

Alljärgnevate seisundite esinemisel või esmakordsel ilmnemisel ravi ajal, tuleb Levosert'i kasutada ettevaatusega, pärast spetsialistiga konsulteerimist või tuleb kaaluda ravivahendi eemaldamist:

- Migreen, fokaalne migreen koos asümmeetrilise nägemiskaotusega või muud sümptomid, mis osutavad mööduvale ajuisheemiale
- Erakordselt tugev või erakordselt sage peavalu
- Ikterus
- Oluline vererõhu tõus
- Pahaloomulised kasvaja, mis mõjutavad verepilti või leukeemia, mis on remissioonis
- Püsiv kortikosteroidravi kasutamine
- Varasem sümptomaatiliste funktsionaalsete munasarja tsüstide esinemine
- Aktiivne või varem esinenud raske arteriaalne haigus, nagu insult või müokardiinfarkt
- Tõsise või mitme arteriaalse haiguse tekke riskifaktori esinemine
- Arteriaalne tromboos või mõni hetkel esinev embooliline haigus
- Äge venoosne trombemboolia

Kaasasündinud südamehaiguse või südameklapi rikkega naistel peab Levosert'i kasutama ettevaatusega, sest neil esineb infektsioosse endokardiidi tekke oht.

Ebaregulaarne veritsus võib maskeerida endomeetriumi polüüübile või vähile omaseid sümptomeid ja seetõttu tuleb sellistel juhtudel kaaluda diagnostiliste meetmete rakendamist.

Üldiselt tuleks Levosert'i kasutavaid naisi julgustada suitsetamisest loobuma.

#### Paigaldamisega/eemaldamisega seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud

*Üldine teave:* Paigaldamisel ja eemaldamisel võib esineda valu ja veritsust. Juhul, kui paigaldamine on raske ja/või esineb paigaldamise ajal või selle järgselt tõsine valu või veritsus, tuleb emakakeha või emakakaela perforatsiooni välistamiseks teha füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring (vt ka 'Perforatsioon').

Protseduur võib vallandada minestuse kui vasovagaalse reaktsiooni või epilepsiat põdevatel patsientidel krambihood. Vasovagaalse reaktsiooni tekke varaste märkide korral tuleb paigaldamisest loobuda või ravivahend eemaldada. Kui on vajalik, siis tuleks naine asetada selili asendisse, pea madalamale, jalad tõsta vertikaalsesse asendisse, et taastada tserebraalne verevool. Hingamisteed peavad olema avatud; hingamisteede vabastamiseks vajalikud vahendid peavad olema alati käepärast. Püsiva bradükardia kontrolli alla saamiseks võib manustada intravenoosselt atropiini. Kui hapnik on kättesaadav, võib seda manustada.

*Perforatsioon:* Emakakeha või emakakaela perforatsioon võib tekkida kõige sagedamini ravivahendi paigaldamise ajal, kuigi selle avastamine võib toimuda alles mõne aja möödudes. See võib olla seotud tugeva valu ja püsiva veritsusega. Kui kahtlustatakse perforatsiooni, tuleb ravivahend võimalikult kiiresti eemaldada, vajadusel tuleb teha operatsioon.

Kliinilise uuringu andmetel tekkis Levosert'i paigaldamise ajal või järgselt perforatsioon 1%-l osalejatest, uuringusse ei kaasatud imetavaid naisi.

Emakasisese ravivahendi (ESV) kasutajate seas (N = 61 448 naist) läbi viidud suuremahulises prospektiivses võrdlevas mittesekkuvas kohortuuringus oli perforatsiooni esinemissagedus kogu uuringus osalenud patsientide seal 1,3 juhtu (95% CI: 1,1...1,6) 1000 ESV paigaldamise kohta. Teise

levonorgestreeli sisaldava ESV kasutamisel oli perforatsiooni esinemissagedus 1,4 juhtu (95% CI: 1,1...1,8) 1000 paigaldamise kohta ja vaske sisaldava ESV korral 1,1 juhtu (95% CI: 0,7...1,6) 1000 paigaldamise kohta.

Uuringu andmetel suurenes perforatsiooni tekkerisk nii imetamise ajal kui ka paigaldamisel kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt tabel 1). Mõlemad riskifaktorid ei sõltunud paigaldatava ESV tüübist.

Tabel 1: Perforatsiooni esinemissagedus 1000 paigaldamise kohta kõigi uuringus osalenute seas, stratifitseeritud imetamise ja sünnitusjärgse aja suhtes (sünnitanud naised).

	Imetamine paigaldamise ajal	Paigaldamise ajal ei imetatud
Paigaldamine ≤ 36 nädala jooksul pärast sünnitust	5,6 (95% CI 3,9...7,9; n=6047 paigaldamist)	1,7 (95% CI 0,8...3,1; n=5927 paigaldamist)
Paigaldamine > 36 nädalat pärast sünnitust	1,6 (95% CI 0,0...9,1; n=608 paigaldamist)	0,7 (95% CI 0,5...1,1; n=41910 paigaldamist)

Uuringu ühe alarühma jälgimisperioodi pikendamisel 5 aastani (N = 39 009 naisele paigaldati muu LNG emakasisesene süsteem või vasest emakasisene vahend, neist 73% kohta on täielikult olemas 5-aastase jälgimisperioodi andmed), oli perforatsiooni esinemissagedus 5-aastase jälgimisperioodi jooksul 2,0 juhtu 1000 paigaldamise kohta (95% CI: 1.6...2.5). 5-aastase jälgimisperioodiga alarühma puhul leiti samuti, et riskifaktoriteks olid imetamine vahendi paigaldamise ajal ja paigaldamine kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust.

Perforatsioonirisk võib suureneda sünnitusjärgsel paigaldamisel (vt lõik 4.2), paigaldamisel imetavatele naistele ja retroversioonis fikseeritud emaka korral.

Pärast paigaldamist toimuv järelkontroll tuleb teostada vastavalt lõigus "Meditšiiniline läbivaatus" toodud juhiste, mida võib perforatsiooni riskifaktoritega naiste puhul vastavalt kliinilisele näidustusele kohandada.

*Väikevaagna elundite infektsioon:* Vaske sisaldava emakasisese ravivahendi kasutajatel on väikevaagna elundite infektsiooni tekkerisk kõige kõrgem esimesel kuul pärast ravivahendi paigaldamist, hiljem oht väheneb.

Teadaolevad riskifaktorid väikevaagna elundite infektsiooni tekkeks on: mitu seksuaalpartnerit, sagedased seksuaalvahekorrad ja noor eluiga. Väikevaagna elundite infektsioonidel võivad olla tõsised tagajärjed, kuna see võib kahjustada fertiilsust ning suurendada ektoopilise raseduse tekkeriski. Sarnaselt teiste günekoloogiliste või kirurgiliste protseduuridega, võib ka intrauteriinne ravivahendi paigaldamise järgselt esineda raskeid infektsioone või sepsis (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis), kuigi see on väga haruldane.

Levosert'i kasutavatele naistele, kellel esinevad väikevaagna elundite infektsioonile viitavad sümptomid ja tunnused, on näidustatud bakterioloogilised uuringud, samuti on soovitatav patsiendi edasine jälgimine ka diskreetsete sümptomite korral ning alustada tuleb ravi sobivate antibiootikumidega. Levosert'i ei pea eemaldama, kui just sümptomid ei taandu järgmise 72 tunni jooksul või kui naine ise soovib Levosert'i eemaldamist. Kui naisel esineb korduv endometriit või väikevaagna elundite põletik või kui äge infektsioon on raske, tuleb Levosert eemaldada.

#### Komplikatsioonid, mis viivad ravivahendi kasutamise lõpetamiseni

*Väljalangus:* Intrauteriinne ravivahendi osalise või täieliku väljalanguse sümptomiteks võivad olla veritsus või valu. Siiski võib vahend emakaõõnest välja tulla ka nii, et naine seda ei märka, mistõttu kontratseptiivne kaitse kaob. Osaline väljalangus võib vähendada Levosert'i efektiivsust. Kuna ravivahend vähendab menstruaalvere hulka, võib vereerituse tugevnemine olla ravivahendi väljalanguse tunnuseks. Paigast nihkunud Levosert tuleb eemaldada ja asendada uue ravivahendiga. Naisele tuleb nõu anda, kuidas Levosert'i niite kontrollida ja kui ta niite ei tunne, tuleb viivitamatult pöörduda oma arsti poole.

*Niitide kadumine:* Kui eemaldusniidid ei ole järelkontrolli ajal emakakaelas näha, tuleb esmalt välistada rasedus. Eemaldusniidid võivad olla tõmbunud üles emakasse või emakakaelakanalisse ning ilmuda uuesti nähtavale järgmise menstruatsiooni ajal. Kui niite ei leita, võivad need olla katkenud, raviseade võib olla välja langenud või ravivahend võib emaka perforatsiooni tulemusena asuda emakast väljaspool, seda esineb harva. Ravivahendi asukoha määramiseks peaks kasutama ultraheliuuringut ning patsiendile tuleks soovitada samal ajal kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui ultraheliuuring ei anna tulemusi ja puuduvad märgid ravivahendi väljalangusest, tuleb teha tavaline kõhu röntgenuuring, et välistada intrauteriinne ravivahendi emakaväline asetus.

#### Ebaregulaarsed veritsused

*Ebaregulaarne veritsus:* Tavaliselt vähendab 3- kuni 6-kuuline ravi Levosert'iga oluliselt menstruaalverejooksu. Suurenenud verejooks või ootamatu verejooks võib viidata ravivahendi väljalangusele. Kui menorraagia püsib, tuleb naisele teostada uus kontroll. Emakaõõnt tuleks hinnata, kasutades selleks ultraheliuuringut. Samuti tuleks kaaluda endomeetriumi biopsia võtmist.

#### Risk premenopausis naistele

Kuna premenopausis naistel võib tekkida ravi esimeste kuude jooksul ebaregulaarset veritsust/määrimist, on soovitatav enne Levosert'i paigaldamist välistada endomeetriumi patoloogia esinemine.

*Millal kontrollida fertiilses eas olevaid naisi raseduse suhtes:* Rasestumise võimalust tuleks kaaluda, kui menstruatsioon ei teki kuue nädala jooksul pärast viimast menstruatsiooni ning ravivahendi väljalangus on välistatud. Amenorröaga naised ei pea korduvat rasedustesti tegema, kui see ei ole näidustatud teiste sümptomitega. Fertiiilses eas naistel tekib järk-järgult oligomenorröa ja/või amenorröa ligikaudu 20%-l kasutajatest.

*Nõuanded menorraagia ravi korral:* Tavaliselt vähendab 3- kuni 6-kuuline ravi Levosert'iga oluliselt menstruaalverejooksu. Kui selle ajaperioodi jooksul ei ole veritsus oluliselt vähenenud, tuleb kaaluda alternatiivsete ravivõimaluste kasutamist.

#### Teised kasutamisega seotud riskid

*Emakaväline rasedus:* Levonorgestreeli emakasisese ravivahendi kasutajate seas on emakavälise raseduse absoluutne esinemissagedus madal. Siiski, kui naine rasestub Levosert-ravi ajal, on emakavälise raseduse tekkeriski suhteline tõenäosus suurenenud. Emakavälise raseduse võimalusega tuleb arvestada alakõhu valu esinemisel – eriti juhul, kui sellega kaasneb menstruatsiooni ärajäämine või kui veritsemine tekib amenorröaga naistel.

Teostatud kliinilise uuringu andmed näitasid, et Levosert'iga oli üldine ektoopilise raseduse esinemissagedus ligikaudu 0,12 juhtu 100 naiseaasta kohta. Naisi, kes kaaluvad Levosert'i kasutamist, tuleb nõustada ektoopilise raseduse nähtude, sümptomite ja riskide osas. Naistel, kes rasestuvad Levosert'i kasutamise ajal, tuleb kaaluda ning hinnata ektoopilise raseduse esinemise võimalust.

Emakavälise raseduse oht on suurem naistel, kellel on eelnevalt olnud emakaväline rasedus, munajuhade operatsioon või väikevaagna elundite infektsioon. Emakavälise raseduse tekkerisk naistel, kellel on eelnevalt esinenud emakaväline rasedus ja kes kasutavad Levosert'i on teadmata. Emakavälise raseduse võimalusega tuleb arvestada alakõhu valu esinemisel, eriti juhul, kui sellega kaasneb menstruatsiooni ärajäämine või kui veritsemine tekib amenorröaga naistel. Emakavälise raseduse korral võib olla vajalik kirurgiline sekkumine ning sellega võib kaasneda fertiilsuse kaotus.

*Munasarjatsüstid:* Ovulatoorne tsükkel koos folliikuli lõhkemisega esineb tavaliselt fertiilses eas naistel. Mõnikord võib folliikuli atreesia peetuda ja folliikuli kasv jätkuda. Selliseid suurenenud folliikuleid ei ole võimalik kliiniliselt munasarjatsüstidest eristada. Enamik neist folliikulitest on asümptomaatilised, kuigi vahel võib nendega kaasneda väikevaagnavalu või düspareunia.

Levosert'iga läbi viidud kliinilises uuringus, kuhu kaasati 280 naist, kellel esines tugev menstruaalverejooks, kellest 141 kasutasid Levosert'i, teatati munasarjatsüstide (sümptomaatiline ja asümptomaatiline) esinemisest 9,9% isikutest 12 kuu jooksul pärast ravivahendi paigaldamist. Levosert'iga läbi viidud kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1751 isikut, esines sümptomaatiliste munasarjatsüstide teke ligikaudu 4,5% isikutest, kes kasutasid Levosert'i kauem kui 6 aastat ja 0,3% isikutest katkestasid Levosert'i kasutamise munasarjatsüstide tekke tõttu.

Enamikul juhtudest kaovad munasarjatsüstid spontaanselt kahe kuni kolme kuu möödumisel. Kui seda ei juhtu, on soovitatav läbi viia pidev ultraheliuuring ning kasutusele võtta muud diagnostilised/ravimeetmed. Harvadel juhtudel võib olla vajalik kirurgiline sekkumine.

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

### *Rinnanäärmevähk*

#### *Risk premenopausis naistele*

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (KSK), enamasti östrogeen-progestageen preparaatide, kasutajate seas on rinnanäärmevähi diagnoosi suhteline risk vähesel määral tõusnud (RR = 1,24). Suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, on diagnoositud rinnanäärmevähi juhtude arvu tõus praegustel ja hiljuti KSK-de kasutajatel väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga.

Rinnanäärmevähi diagnoosimise tõenäosus naistel, kes kasutavad ainult progestageeni sisaldavaid preparaate (pillid; implantaadid ja süstitavad preparaadid), sealhulgas Levosert'i, on arvatavasti samas suurusjärgus KSK-de kasutajatega. Need järeldused ainult progestageeni sisaldavate preparaatide kohta on siiski tehtud palju väiksema populatsiooni alusel, mistõttu ei ole see seos nii kindel, kui KSK-de kasutajatel.

#### Üldine teave

*Glükoositaluvus:* Levonorgestreeli madal annus võib mõjutada glükoositaluvust, mistõttu tuleb Levosert'i kasutavatel diabeetikutel jälgida vere glükoosisisaldust.

Suguuhtejärgne kontratseptsioon: Levosert ei ole mõeldud suguuhtejärgseks kontratseptsiooniks.

Levosert'i T-kujuline raam sisaldab baariumsulfaati, mis muudab ravivahendi röntgenuuringutel nähtavaks.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja mud koostoimed**

Ravimit metaboliseerivaid ensüüme, eriti tsütokroom P450 ensüüme indutseerivate ühendite, nagu antikongulsantide (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastaste ravimite (nt grisefulviin, rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirents) samaaegne kasutamine võib suurendada progestageeni metabolismi. Teisest küljest võivad ravimid, mis inhibeerivad ravimit metaboliseerivaid ensüüme (nt itrakonool, ketokonool) suurendada levonorgestreeli kontsentratsiooni seerumis. Nende ravimite mõju Levosert'i kontratseptiivsele toimele ei ole teada, kuid paiksest toimemehhanismist lähtuvalt ei ole see arvatavasti kuigi oluline.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Raseduse või selle kahtluse korral on Levosert'i kasutamine vastunäidustatud. Kui naine juhuslikult rasedust Levosert'iga *in situ* (vt lõik 5), tuleb välistada emakaväline rasedus (vt lõik 4.4) ja ravivahend tuleb eemaldada ning kaaluda raseduse lõpetamist, kuna esineb kõrge risk raseduskomplikatsioonide tekkeks (abort, infektsioonid ja sepsis). Levosert'i eemaldamine või emaka sondeerimine võib põhjustada spontaanset aborti. Kui sellised protseduurid ei ole võimalikud või kui naine soovib rasedust säilitada, tuleb naist teavitada nendest riskidest ning sellise raseduse kulgu tuleb hoolikalt jälgida. Naist peab teavitama kõikidest sümptomitest, mis viitavad raseduskomplikatsioonidele, nagu spastilised valud alakõhus koos palavikuga.

### *Levonorgestreeli lokaalne toime*

Emakasisese asetuse ja levonorgestreeli paikse toime tõttu tuleb arvestada lootel võimalike virilisatsiooninähtude esinemisega. Suure kontratseptiivse efektiivsuse tõttu on kliiniline kogemus raseduse lõpuni kandmisest Levosert'iga *in situ* piiratud. Naisi tuleb teavitada, et käesoleva ajani ei ole esinenud levonorgestreeli vabastavast intrauteriinsest ravivahendist põhjustatud sünnidefekte juhtudel, kui rasedus on lõpuni kantud koos levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendiga.

### Imetamine

Levonorgestreel eritub rinnapiima väga väheses koguses pärast levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi kasutamist. Kuna lapsele ei ole kahjulikku toimet oodata, võib Levosert'i kasutamise ajal imetamist jätkata. Harvadel juhtudel on teatatud emaka verejooksudest naistel, kes kasutavad imetamise ajal levonorgestreeli vabastavat intrauteriinset ravivahendit.

### Fertiilsus

Pärast levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi eemaldamist ei mõjuta ravivahend tulevase fertiilsuse kulgu.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Levosert ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem esimestel kuudel pärast ravivahendi paigaldamist ning väheneb pikemaajalisel kasutamisel.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 10% kasutajatest) võivad olla emaka verejooksud/vaginaalsed verejooksud, sh määrimine; oligomenorröa, amenorröa (vt lõik 5.1) ja healoomulised munasarjatsüstid.

Healoomuliste munasarjatsüstide esinemissagedus sõltub kasutatud diagnostilisest meetodist ja kliinilistes uuringutes esines levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi kasutajatel suurenenud folliikuleid 12%. Enamik folliikulitest on asümptomaatilised ja kaovad 3 kuu jooksul.

Alljärgnevas tabelis on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (MedDRA SOCs). Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage: ≥ 1/10	Sage: ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt: ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv: ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Infektsioonid ja infestatsioonid	vaginaalsed bakteriaalsed infektsioonid, vulvovaginaalsed mükootilised infektsioonid			
Immuunsüsteemi häired				ülitundlikkus, sh lööve, urtikaaria ja angioödeem
Psühhiaatrilised häired		depressiivne meeleolu närvilisus libiido langus		
Närvisüsteemi häired		peavalu migreen presünkoop	sünkoop	
Seedetrakti häired		valu/ebamugavustunne köhus iiveldus köhupuhitus oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	akne		alopeetsia hirsutism pruuritus ekseem kloasm/naha hüperpigmentatsioon	lööve urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	emaka/vaginaalsed veritsused, sh määrimine; oligomenorröa, amenorröa; healoomulised munasarjatsüstid	valu väikevaagna piirkonnas, düsmenorröa, vaginaalne voolus, vulvovaginiit, rindade tundlikkus, rindade valulikkus, düspareunia, emaka spasm	emaka perforatsioon*, väikevaagna elundite infektsioonid, endometriit, tservitsiit, Pap-testis kõrvalekalded, klass II	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			ektoopiline rasedus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	protseduuri käigus tekkiv valu, protseduuri käigus tekkiv veritsus	intrauteriinne rasestumisvastase ravivahendi väljalangus	ödeem	
Uuringud		kehakaalu tõus		

\*Esinemissagedus põhineb ESV kasutajatel läbi viidud suuremahulise prospektiivse võrdleva mittesekkuva kohortuuringu andmetel, mis näitas, et imetamine vahendi paigaldamise ajal ja paigaldamine

kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust, on perforatsiooni eraldiseisvateks riskifaktoriteks (vt lõik 4.4). Levonorgestreeli sisaldava ESV-ga läbiviidud kliinilistes uuringutes, kus ei osalenud imetavaid naisi, oli perforatsiooni esinemissagedus „harv“.

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

ESV paigaldamise järgselt on esinenud sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis) (vt lõik 4.4).

#### *Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid*

Kui naine rasedub Levosert'iga *in situ*, suureneb emakavälise raseduse relatiivne tekkerisk (vt „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ ja „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“).

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Levonorgesteeli vabastava intrauteriinne ravivahendi kasutajatel on esinenud rinnanäärmevähki (esinemissagedus on teadmata, vt lõik 4.4).

Levosert'i paigaldamise või eemaldamise protseduuriga seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: valu, veritsus ja paigaldamisega seotud vasovagaalne reaktsioon koos pearingluse või minestusega (vt lõik 4.4). Epileptilistel patsientidel võib protseduur esile kutsuda ka krambihoo.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ei kohaldata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: emakasisesed kontratseptiivid, progestageeni sisaldav plastist emakasisene vahend, ATC-kood: G02BA03

Levonorgestrel on progestageen, mis leiab günekoloogias kasutamist mitmel moel: progestageenkomponendina suukaudsetes rasestumisvastastes vahendites, hormoonasendusravi preparaatides või üksikpreparaadina ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste tablettide ja nahaaluste implantaatide näol. Lisaks võib levonorgestreeli emakasisese vahendiga manustada otse emakaõõnde. Selline meetod võimaldab kasutada väga väikest ööpäevast annust, kuna hormoon vabaneb lokaalselt sihtorganisse.

Levonorgestreeli intrauteriinne kontratseptiivne toime mehhanism põhineb peamiselt hormonaalsel toimel, mis põhjustab järgmisi muutusi:

- Endomeetriumi proliferatsiooni takistamine
- Emakakaela lima tihenemine, mis takistab sperma läbitungimist
- Mõnedel naistel ovulatsiooni suppressioon.

Ravivahendi lokaalne paiknemine emakas võib samuti vähesel määral omada rasestumisvastast toimet.

#### Kliiniline efektiivsus

### *Kontratseptsiooni uuring*

Kui ravivahend on paigaldatud vastavalt paigaldusjuhiste, omab Levosert rasestumisvastast toimet. Levosert'i kontratseptiivset toimet hinnati suuremahulises kliinilises uuringus. Naistel vanuses 16 kuni 35 aastat oli kumulatiivne raseduse määr (Pearli indeks) 1 aasta lõpus 0,15 (95% CI: 0,02; 0,55) ja 6 aasta lõpus 0,18 (95% CI: 0,08; 0,33). Levosert'i kasutajatel tekkis esimese aasta lõpuks amenorröa 19% kasutajatest, teise aasta lõpuks 27% kasutajatest, kolmanda aasta lõpuks 37% kasutajatest, neljanda aasta lõpuks 37% kasutajatest, viienda aasta lõpuks 40% kasutajatest ja kuuenda aasta lõpuks 40% kasutajatest.

Idiopaatilise menorraagia korral on levonorgestreeli vabastava emakasisese ravivahendi võimalik toimemehhanism verejooksude vähendamisel endomeetriumi proliferatsiooni takistamine.

### *Tugev menstruaalverejooks*

Kliinilises uuringus, kus osalesid tugeva menstruaalverejooksuga naised ( $\geq 80$  ml menstruaaltsükli kohta), saavutati Levosert'i kasutamise märkimisväärne menstruaalverejooksu vähenemine 3 kuni 6 kuu jooksul. Tugeva menstruaalverejooksuga naistel vähenes menstruaalverejooksu maht kolmanda kuu lõpuks 88%-l osalenutest ja uuringu jooksul püsis verejooksu 82%-line vähenemine (12 kuud). Tugev verejooks, mis on põhjustatud submukosaalsete fibroidide poolt, võib ravile raskemini alluda. Tugeva menstruaalverejooksuga patsientidel tõstab verejooksude vähenemine hemoglobiini taset veres.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Levosert'i toimeaine levonorgestreeli vabanemiskiiruse määr *in vivo* on esialgu ligikaudu 20,1 mikrogrammi ööpäevas ning väheneb esimese aasta jooksul 17,5 mikrogrammini ööpäevas ja 6 aasta jooksul 8,6 mikrogrammini ööpäevas. Levonorgestreel vabastatakse otse emakaõõnde, ravimi plasmakontsentratsioon on madal ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 päeva pärast paigaldamist ja  $93 \pm 45$  pg/ml pärast 6 aastat), mistõttu on süsteemne toime väike.

Levonorgestreeli farmakokineetikat on laialdaselt uuritud ning kirjanduses kajastatud. Parim hinnanguline poolväärtusaeg on 20 tundi, kuigi mõned uuringud näitavad, et see on lühem: 9 tundi ja mõned uuringud, et pikem: 80 tundi. Teine oluline leid, kuigi see vastab teiste sünteetiliste steroidide kogemustele, leiti, et metaboolse kliirensi tase erineb indiviiditi, isegi intravenoosse manustamise korral. Levonorgestreel seondub ulatuslikult proteiinidega (peamiselt suguhormoone siduva globuliiniga) ja metaboliseerub ulatuslikult paljudeks inaktiivseteks metaboliitideks.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks teabele, mis on ravimi omaduste kokkuvõtte erinevates lõikudes välja toodud. Need andmed põhinevad konventsionaalsetel farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringutel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüdimetüülsiloksaanist (PDMS) reservuaar

Polüdimetüülsiloksaanist (PDMS) membraan

Madala tihedusega polüetüleenist T-kujuline raam, mis sisaldab 20...24% baariumsulfaati

Polüpropüleenist niidid

Vaskftalotsüaniinsinine

### **6.2 Sobimatus**



Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis. Hoida kott välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Levosert intrauterinne ravivahend koos paigaldusseadmega on eraldi pakendatud termovormitud blisterpakendisse (polüester), millel on eemaldatav kate (TYVEK-polüetüleen).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kuna paigaldustehnika erineb teiste emakasiseste vahendite puhul kasutatavatest, tuleb erilist tähelepanu pöörata õige paigaldustehnika omandamisele. Spetsiaalsed paigaldusjuhendid on ravimi karbis. Levosert'i väljastatakse steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne paigaldamisprotseduuri. Iga ravivahendi käsitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Kui steriilse pakendi tihend on katki, tuleb pakendis olev ravivahend hävitada vastavalt kohalikele bioohtlike jäätmete käsitlemise nõuetele. Eemaldatud Levosert ja paigaldusseade tuleb hävitada samal viisil. Pappkarpi ja blisterit võib käsitseda nagu olmejäätmeid.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

979519

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2020