

## Kombinovaná edukačná príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Táto príručka o používaní **Levosertu** (intrauterinný inzert s obsahom 52 mg levonorgestrelu (Intrauterine delivery system, IUS), uvedený na trh spoločnosťou Gedeon Richter Plc) je súčasťou regulačných požiadaviek na minimalizovanie rizika chýb pri aplikácii v dôsledku zámene rôznych typov IUS, na zníženie rizika mimomaternicových gravidít a na poskytnutie informácií o podmienkach a spôsobe používania. Je povinnou súčasťou schválenia a zabezpečuje, aby zdravotnícki pracovníci, ktorí predpisujú a používajú Levosert, ako aj pacienti, boli oboznámení s osobitnými bezpečnostnými požiadavkami a podľa toho konali.

### Časť 1. Informácie ku charakteristickým vlastnostiam Levosertu

Na odlišenie Levosertu od iných IUS s obsahom levonorgestrelu od iných výrobcov si prečítajte platné Súhrny charakteristických vlastností daných liekov.

#### Charakteristické vlastnosti

##### Trvanie a indikácia aplikácie:

- Levosert je schválený na indikáciu antikoncepcie počas najviac 6 rokov
- Levosert je tiež schválený na liečbu silného menštruačného krvácania počas najviac 5 rokov

Upozorňujeme, že rôzne IUS, uvedené na trh rôznymi spoločnosťami, môžu mať rôzne indikácie a môžu sa používať počas rôzneho času trvania.

##### Lieková forma a rýchlosť uvoľňovania

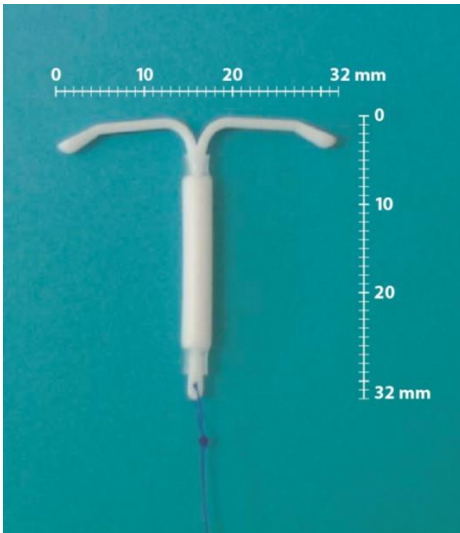
Levosert je pružné plastové teliesko v tvare T, ktoré sa vkladá do dutiny maternice a kontinuálne uvoľňuje levonorgestrel (LNG). Celkový obsah LNG, maximálna doba používania, vzhľad a priemerná *in vivo* rýchlosť uvoľňovania LNG z lieku sú zhrnuté v Tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Hlavné charakteristické vlastnosti Levosertu**

	Levosert
Celkový obsah LNG v mg	52
Max. trvanie aplikácie v rokoch	6
Veľkosť telieska v tvare T v mm	32 x 32
Priemer zavádzacej trubice v mm	4,8
Strieborný prstenec pre ľahšiu detekciu pri ultrazvukovom vyšetrení	nie
Farba vlákien na odstránenie	modrá
Začiatočná rýchlosť uvoľňovania v µg/24 hod	20,1
Rýchlosť uvoľňovania po 1 roku v µg/24 hod	17,5

Rýchlosť uvoľňovania na konci indikovaného trvania aplikácie v $\mu\text{g}/24$ hod	8,6
---	-----

## Fyzikálny vzhľad



Obrázok 1: s mierkou a vo farbe

## Vzhľad na röntgenovom a ultrazvukovom zobrazení

Teliesko v tvare T Levosertu obsahuje röntgen-contrastný síran bárnatý, a preto sa zobrazuje na röntgenovom snímku. Ultrazvukový vzhľad je znázornený na Obrázku 2.



Obrázok 2. Levosert na sagitálnom reze (2D zobrazenie)

## Podmienky pre používanie, príprava na zavedenie

Levosert je indikovaný ako antikoncepcia a na liečbu silného menštruačného krvácania. U žien vo fertilnom veku sa má zavádzať počas prvých siedmich dní od začiatku menštruácie. Možno ho nahradiť novým inzertom kedykoľvek počas cyklu. Aby sa znížilo riziko perforácie, v prípade zavedenia po pôrode sa má zavedenie odložiť, až kým nie je maternica plne zavinutá. Nezavádzajte inzert skôr ako šesť týždňov po pôrode. Ak u pacientky došlo k významnému popôrodnému krvácaniu a/alebo bolesti, pred zavedením sa musí vylúčiť infekcia alebo iné príčiny. Levosert sa môže tiež zaviesť bezprostredne po potrate v prvom trimestri.

Dôrazne sa odporúča, aby Levosert zavádzal iba lekár/zdravotnícky pracovník, ktorý absolvoval primerané školenie. Pred zavedením sa majú určiť veľkosť a poloha maternice, a majú sa vylúčiť kontraindikácie a gravidita. Levosert sa dodáva v sterilnom obale. Liek sa nemá používať, ak je vnútorné balenie otvorené/poškodené.

Pozorne si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku/Písomnú informáciu pre používateľa, kde nájdete podrobný návod na zavedenie. Po zavedení Levosertu sa uistite, že ste vyplnili Kartu pacientky a pacientku o nej upovedomte.

## Časť 2. Informácie k mimomaternicovým graviditám

### Pozadie výskytu mimomaternicovej gravidity

Hlásený výskyt mimomaternicovej gravidity sa líšil v závislosti od času a populácií pacientok. Výskyt mimomaternicovej gravidity je ťažké odhadnúť z dostupných údajov (hospitalizácie, záznamy o platbách z poisťovní), pretože hospitalizačná liečba mimomaternicovej gravidity sa znížila a počet návštev v zdravotníckych zariadeniach v rámci jedinej mimomaternicovej gravidity sa zvýšil.<sup>1</sup> Navyše, keďže je výskyt vyjadrený ako počet mimomaternicových gravidít na 1 000 gravidít, je ťažké presne určiť menovateľa, pretože zlyhania v skorých štádiách gravidity, ktoré nevedú k pôrodu alebo hospitalizácii, sa často nezapočítavajú.

Reprezentatívne štúdie pomeru mimomaternicovej gravidity zahŕňajú:

- Štúdia jednej veľkej zdravotníckej siete v rokoch 1997 až 2000 ukázala pomer 20,7 na 1 000 gravidít.<sup>2</sup>
- Nižší pomer bol zaznamenaný v štúdiu s viac ako 200 komerčnými zdravotníckymi plánmi v Spojených štátoch v rokoch 2002 až 2007, 6,4 na 1 000 gravidít.<sup>3</sup> Výskyt sa zvyšoval s vekom: 15 až 19 rokov (2,8 na 1 000), 20 až 24 (4,4), 25 až 29 (7,4), 35 až 39 (9,9) a 40 až 44 (9,8).
- Štúdia príjemcov Medicaid v 14 štátoch v rokoch 2004 až 2008 zaznamenala pomer 14,7 na 1 000 gravidít a údaje z troch štátov v tejto štúdiu preukázali pokles výskytu v rokoch 2000 až 2008.<sup>4</sup> Pacientky čiernej rasy mali 1,5-násobné riziko v porovnaní s pacientkami bielej rasy.
- Pomer mimomaternicovej gravidity u žien, ktoré sa dostavia na pohotovosť s krvácaním v prvom trimestri a/alebo bolesťou, sa pohybuje od 6 do 16 percent.<sup>5</sup>

### Mimomaternicová gravidita u žien používajúcich Levosert

U používateľiek vnútromaternicovej antikoncepcie (IUC, intrauterine contraception) je absolútne riziko mimomaternicovej gravidity znížené, pretože celkovo ide o výrazne účinnú metódu antikoncepcie. Absolútne riziko mimomaternicovej gravidity je nižšie ako u žien, ktoré nepoužívajú nijakú metódu antikoncepcie. Hoci sa absolútne riziko mimomaternicovej gravidity pri používaní IUC nezvyšuje, ak by sa gravidita vyskytla pri IUC *in situ*, pravdepodobnosť mimomaternicovej gravidity je väčšia ako v prípade, že by gravidita nastala bez IUC *in situ*. Ak sa vyskytne bolesť v podbruší, má sa vziať do úvahy možnosť mimomaternicovej gravidity - najmä ak sa nedostaví menštruácia alebo u ženy s amenoreou nastane krvácanie.

V uskutočnenej klinickej štúdiu bol celkový výskyt mimomaternicovej gravidity pri používaní Levosertu približne 0,12 na 100 pacientorokov. Ženy, ktoré zvažujú používanie Levosertu, majú byť poučené o prejavoch, príznakoch a rizikách mimomaternicovej gravidity. U žien, ktoré otehotnejú počas používania Levosertu, sa musí vziať do úvahy a vyhodnotiť možnosť mimomaternicovej gravidity.

<sup>1</sup>Zane SB. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6(4):227.

<sup>2</sup>Van Den Eeden SK. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1052.

<sup>3</sup>Hoover KW. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495.

<sup>4</sup>Stulberg DB. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1671. Epub 2014 Oct 14.

<sup>5</sup>Murray H. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* 2005;173(8):905.

Riziko mimomaternicovej gravidity u žien, ktoré majú mimomaternicovú graviditu v anamnéze a používajú Levosert, je neznáme.

## Prejavy a príznaky mimomaternicovej gravidity

Možnosť mimomaternicovej gravidity sa má vziať do úvahy v prípade, že sa vyskytne bolesť v podbruší, najmä ak sa nedostaví menštruácia, alebo ak u ženy s amenoreou nastane krvácanie. Je dôležité, aby sa prejavy a príznaky mimomaternicovej gravidity zistili čo najskôr, aby sa liečba mohla ihneď začať. Preto je veľmi dôležité vzdelávať ženy o prejavoch a príznakoch mimomaternicovej gravidity, vrátane nasledujúcich<sup>6,7,8</sup>:

- Jednostranná bolesť brucha, ktorá môže byť silná alebo pretrvávajúca. Bolesť sa môže objaviť náhle a neočakávane alebo môže pomaly silnieť v priebehu niekoľkých dní.
- Vaginálne krvácanie. To sa môže líšiť od menštruačného krvácania (napr. krv môže byť tmavšia).
- Pretrvávajúce krvácanie po období amenorey, najmä ak je krvácanie spojené s bolesťou.
- „Normálne“ príznaky gravidity, ale s krvácaním a závratmi.
- Bolesť v hornej časti ramena (pretože krv vstupuje do brušnej dutiny a spôsobuje podráždenie bránice).
- Silná bolesť alebo kolaps v dôsledku silného vnútorného krvácania kombinovaného s prietržou.
- Všeobecné príznaky: hnačka, pocit slabosti alebo bolesť pri pohybe čriev; tieto príznaky vyvolávajú obavy, iba ak sa vyskytnú popri akýchkoľvek špecifických príznakoch uvedených vyššie.
- Pozitívny tehotenský test.

Včasná diagnostika mimomaternicovej gravidity môže byť ťažká a môže si vyžadovať množstvo vyšetrení. Mimomaternicová gravidita sa dá potvrdiť transvaginálnym ultrazvukovým vyšetrením a krvným testom na  $\beta$ -hCG.<sup>9</sup>

## Vplyv na fertilitu pacientky

Mimomaternicová gravidita môže viesť k poškodeniu alebo strate reprodukčného orgánu (napr. vajcovodu), čo môže v budúcnosti nepriaznivo ovplyvniť fertilitu ženy.

## Mimomaternicová gravidita a antikoncepčné poradenstvo

Ženy majú byť informované o prínosoch a rizikách všetkých dostupných antikoncepcií, vrátane Levosertu, aby mohli urobiť informované rozhodnutia. Patria sem rady týkajúce sa individuálnych rizík mimomaternicovej gravidity pri používaní Levosertu. Ženy, ktoré si následne zvolia Levosert, majú byť poučené o tom, ako rozpoznať prejavy a príznaky gravidity, najmä mimomaternicovej gravidity, a ak sa u nich vyskytne akýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, majú sa ihneď poradiť s lekárom. Ženy majú byť tiež informované, že v nepravdepodobnom prípade otehotnenia počas používania Levosertu sa musia ihneď obrátiť na lekára, aby vylúčil alebo potvrdil mimomaternicovú graviditu. Keďže písomná informácia pre používateľa obsahuje dostatok informácií o riziku

<sup>6</sup>Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.

<sup>7</sup>Patient.co.uk. Ectopic Pregnancy. 2012. Available at <http://www.patient.co.uk/health/Ectopic-Pregnancy.htm> (accessed 23 November 12 A.D.).

<sup>8</sup>NHS Choices. Symptoms of ectopic pregnancy. 2012. Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Ectopic-pregnancy/Pages/Symptoms.aspx> (Last reviewed 27 November 2018).

<sup>9</sup>Kazandi M & Turan V. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38:67– 70.

mimomaternicovej gravidity, odporúča sa zdravotníckym pracovníkom, ktorí Levosert zavádzajú, aby ju odovzdali pacientke pred zavedením.

Lekár má posúdiť individuálne riziko mimomaternicovej gravidity pre každú ženu, ktorá zvažuje používanie Levosertu ako antikoncepcie voľby. Medzi rizikové faktory mimomaternicovej gravidity patria:

- Predchádzajúca mimomaternicová gravidita<sup>10</sup>
- Vek (riziko sa zvyšuje s vekom)<sup>10</sup>
- Fajčenie (riziko sa zvyšuje s počtom vyfajčených cigariet)<sup>10</sup>
- Predchádzajúce spontánne potraty alebo indukované potraty<sup>10</sup> (hoci v inej štúdii sa nenašlo žiadne spojenie, pozri poznámku pod čiarou † k Tabuľke 2).
- Predchádzajúce pohlavne prenosné ochorenie so zápalovým ochorením panvy<sup>10</sup>
- Predchádzajúca operácia vajcovodu<sup>10</sup>
- Neplodnosť v anamnéze<sup>10</sup>
- Viac sexuálnych partnerov<sup>10</sup>
- Endometrióza<sup>6</sup>

Vykonala sa kontrolná štúdia na posúdenie rizikových faktorov spojených s mimomaternicovými graviditami na základe údajov z registra mimomaternicových gravidít v Auvergne (Francúzsko) a súvisiacich kontrolných štúdií.<sup>10</sup> Do analýzy bolo zahrnutých celkovo 803 prípadov mimomaternicovej gravidity a 1 683 pôrodov, čo má za následok dostatočnú testovaciu silu na úplné preskúmanie všetkých rizikových faktorov pre mimomaternicové gravidity. Štatisticky významné hlavné rizikové faktory pre mimomaternicové gravidity, pomocou logistickej regresnej analýzy, sú uvedené v Tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Štatisticky významné rizikové faktory pre mimomaternicové gravidity podľa finálnej logistickej regresnej analýzy (model náhodných vplyvov), register v Auvergne, Francúzsko, 1993-2000**

Premenná hodnota	Upravený OR	95 % CI	p-hodnota†
<b>Vek ženy (roky)</b>			
< 20	0,6	0,2; 2,1	
20–24	0,9	0,7; 1,3	
25–29	1		0,01
30–34	1,3	1,0; 1,7	
35–39	1,4	1,0; 2,0	
≥ 40	2,9	1,4; 6,1	

<sup>10</sup> Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185–194.

Premenná hodnota	Upravený OR	95 % CI	p-hodnota†
<b>Fajčenie</b>			
Nefajčiarka	1		< 0,001
Bývalá fajčiarka	1,5	1,1; 2,2	
1-9 cigariet/deň	1,7	1,2; 2,4	
10-19 cigariet/deň	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 cigariet/deň	3,9	2,6; 5,9	
<b>Predchádzajúce spontánne potraty</b>			
Žiadne	1		0,02
1–2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
<b>Predchádzajúce indukované potraty</b>			
Žiadne	1		0,05
iba chirurgické	1,1	0,8; 1,6	
medikamentózne (alebo medikamentózne a chirurgické)	2,8	1,1; 7,2	
<b>Predchádzajúce pohlavne prenosné ochorenia</b>			
Žiadne	1		<0,001
Áno, s výnimkou salpingitídy	1,0	0,8; 1,3	
Áno, so susp. zápalovým ochorením panvy ‡	2,1	0,8; 5,4	
Áno, s potvrdeným zápalovým ochorením panvy §	3,4	2,4; 5,0	
<b>Predchádzajúci chirurgický zákrok na vajcovode</b>			
Nie	1		< 0,001
Áno	4,0	2,6; 6,1	
<b>Predchádzajúce užívanie perorálnej antikoncepcie</b>			
Nie	1		0,03
Áno	0,7	0,5; 1,0	
<b>Neplodnosť v anamnéze</b>			
Nie	1		< 0,001
< 1 rok	2,1	1,2; 3,6	
1-2 roky	2,6	1,6; 4,2	
> 2 roky	2,7	1,8; 4,2	

**Poznámka:** sú zobrazené iba rizikové faktory s významným trendom (*p-hodnota*) pre mimomaternicové gravidity podľa logistickej regresnej analýzy

**Poznámka:** Predošlá mimomaternicová gravidita a viac sexuálnych partnerov NEBOLI zahrnuté vo finálnej logistickej regresnej analýze. Avšak v univariačnej analýze bol neupravený OR 12,5 u žien s 1 predchádzajúcou mimomaternicovou graviditou; 76,6 u žien s ≥ 2 predchádzajúcimi mimomaternicovými graviditami (s trendom  $p < 0,001$ ); 1,6 pre celkový počet sexuálnych partnerov > 5 a 1,0 pre celkový počet sexuálnych partnerov 2-5 (s trendom  $p = 0,003$ ).

† Ďalšia kontrolná štúdia nezistila žiadnu významnú súvislosť medzi predchádzajúcim spontánnym potratom a mimomaternicovou graviditou.<sup>11</sup>

‡ Suspektné zápalové ochorenie panvy spojené s horúčkou, bolesťou brucha a vaginálnym výtokom.

§ Zápalové ochorenie panvy potvrdené laparoskopicky a/alebo pomocou pozitívnych sérologických testov na Chlamydia trachomatis.

CI: interval spoľahlivosti; OR: pomer šancí

### **Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky**

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov s obsahom tolperizónu na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie;

Kvetná 11; 825 08 Bratislava 26;

tel: + 421 2 507 01 206;

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

### **Kontaktné údaje spoločnosti**

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii príslušného lieku:

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.

Karadžičova 10, 821 08 Bratislava

e-mail: [richtergedeon@richterg.sk](mailto:richtergedeon@richterg.sk)

tel: +421 2 5020 5801

Verzia č. 1

Dátum schválenia: 07/2020

---

<sup>11</sup> Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril 2006;86:36–43.