

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levosert SHI

20 mikrogramov/24 hodín intrauterinný inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo je levonorgestrel (LNG).

Intrauterinný inzert obsahuje 52 mg levonorgestrelu. Začiatková rýchlosť uvoľňovania levonorgestrelu je približne 20 mikrogramov za deň. Táto rýchlosť sa progresívne znižuje na približne 6,5 mikrogramov/deň po 8 rokoch. Priemerná rýchlosť uvoľňovania levonorgestrelu *in vivo* je približne 13,5 mikrogramov/deň počas obdobia 8 rokov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intrauterinný inzert (*Intrauterine delivery system, IUS*).

Liek sa skladá z levonorgestrelového IUS a zo závädzača. Závädzač je čiastočne vopred predinštalovaný levonorgestrelovým IUS. IUS pozostáva z polyetylénového rámu v tvare T (T-rám) so zásobníkom liečiva okolo vertikálnej časti. Zásobník liečiva je pokrytý nepriehľadnou membránou, ktorá reguluje uvoľňovanie levonorgestrelu. T-rám má na jednom konci vertikálnej časti slučku a na druhom konci dve horizontálne ramená. Na slučke na konci vertikálnej časti T-rámu je pripevnené modré vlákno na odstránenie inzertu. T-rám Levosertu SHI obsahuje síran bárnatý, ktorý ho robí viditeľným pri röntgenovom vyšetrení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoncepcia.

Liečba silného menštruačného krvácania (menorágia). Levosert SHI môže byť užitočný hlavne u žien so silným menštruačným krvácaním, ktoré si prajú (reverzibilnú) antikoncepciu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Levosert SHI sa zavádza do dutiny maternice a je účinný osem rokov v indikácii antikoncepcie a päť rokov v indikácii ťažkého menštruačného krvácania.

Antikoncepcia

V prípade antikoncepcie odstráňte Levosert SHI do konca ôsmeho roku a v čase odstránenia nahradte novým Levosertom SHI, ak je žiaduce pokračovať v používaní. V prípade okamžitej aplikácie nie je potrebná žiadna dodatočná ochrana.

Silné menštruačné krvácanie (menorágia)

Pre indikáciu silného menštruačného krvácania nahradíte Levosert SHI do konca piateho roku. Ak sa príznaky nevrátia po 5 rokoch používania, možno zvážiť pokračovanie používania. Levosert SHI odstráňte alebo vymeňte najneskôr do 8 rokov.

Zavedenie

Dôrazne sa odporúča sa, aby Levosert SHI zavádzali iba lekári, ktorí majú skúsenosti so zavádzaním IUS, a/alebo ktorí absolvovali školenie o postupe zavádzania Levosertu.

Pred zavedením má byť pacientka starostlivo vyšetrená, aby sa zistila akákoľvek kontraindikácia zavedenia IUS. Pred zavedením vylúčte tehotenstvo. Pred použitím tohto lieku zvážte možnosť ovulácie a počatia. Levosert SHI nie je vhodný na použitie ako postkoitálna antikoncepcia (pozri časť 4.3 a časť 4.4 Lekárske vyšetrenie).

Antikoncepcia a silné menštruačné krvácanie

Tabuľka 1. Kedy zaviesť Levosert SHI u žien vo fertilnom veku

Začiatok používania Levosertu SHI	- Levosert SHI sa má zaviesť do dutiny maternice počas 7 dní od začiatku menštruácie. V tomto prípade Levosert SHI poskytuje antikoncepčnú ochranu po zavedení a nie je potrebná žiadna doplnková antikoncepcia. - Ak zavedenie počas 7 dní od začiatku menštruácie nie je možné alebo žena nemá pravidelnú menštruáciu, Levosert SHI sa môže zaviesť kedykoľvek počas menštruačného cyklu za predpokladu, že zdravotnícky pracovník môže spoľahlivo vylúčiť možnosť gravidity. V tomto prípade však okamžitá antikoncepčná ochrana po zavedení nie je spoľahlivo zabezpečená. Preto sa má používať bariérová metóda antikoncepcie alebo sa má pacientka počas nasledujúcich 7 dní zdržať vaginálneho styku, aby sa zabránilo otehotneniu.
Zavedenie po pôrode	Okrem vyššie uvedených pokynov (Začatie používania Levosertu SHI): Popôrodné zavedenia by sa mali odložiť, kým sa maternica úplne nezavinie, ale nemali by sa vykonávať skôr ako o 6 týždňov po pôrode. Ak sa involúcia výrazne oneskorí, zvážte čakanie do 12 týždňov po pôrode.
Zavedenie po potrate v prvom trimestri	Levosert SHI možno zaviesť ihneď po potrate v prvom trimestri. V tomto prípade nie je potrebná žiadna doplnková antikoncepcia.
Výmena Levosertu SHI	Levosert SHI môže byť nahradený novým inzertom kedykoľvek počas menštruačného cyklu. V tomto prípade nie je potrebná žiadna doplnková antikoncepcia
Prechod z inej antikoncepčnej metódy (napr. kombinovaná hormonálna antikoncepcia, implantát)	- Levosert SHI možno zaviesť okamžite, ak je dostatočne isté, že žena nie je tehotná. - Potreba doplnkovej antikoncepcie: Ak od začiatku menštruačného krvácania uplynulo viac ako 7 dní, žena sa má zdržať vaginálneho styku alebo používať dodatočnú antikoncepčnú ochranu počas nasledujúcich 7 dní.

Dôležité informácie, ktoré treba zvážiť počas zavedenia alebo po zavedení telieska

V prípade ťažkého zavádzania a/alebo výnimočnej bolesti alebo krvácania počas alebo po zavedení je potrebné zvážiť možnosť perforácie a prijať vhodné opatrenia, ako je fyzikálne vyšetrenie a ultrazvuk.

Po zavedení majú byť ženy po 4 až 6 týždňoch opätovne vyšetrené, aby sa skontrolovali vlákna a pre ubezpečenie sa, že inzert je v správnej polohe. Samotné fyzické vyšetrenie (vrátane kontroly vlákien) nemusí postačovať na vylúčenie čiastočnej perforácie, a možno zvážiť ultrazvuk (pozri časť 4.4).

Odstránenie/výmena

Levosert SHI sa odstraňuje jemným ťahom vlákien lekárskymi kliešťami. Ak nie sú vlákna viditeľné a teliesko sa našlo v dutine maternice počas ultrazvukového vyšetrenia, možno ho vybrať pomocou úzkych lekárskeho klieští. Toto si môže vyžadovať dilatáciu krčka maternice alebo chirurgickú intervenciu. Po odstránení Levosertu SHI sa má skontrolovať, či je teliesko intaktné.

Počas problematických odstraňovaní sa hlásili jednotlivé prípady zasunutých horizontálnych ramienok do cylindra s hormónom a ich spoločné ukrytie vo vnútri cylindra. Táto situácia si nevyžaduje ďalší zásah, pokiaľ je úplnosť IUS potvrdená. Zhrubnuté zakončenia horizontálnych ramienok zvyčajne zabraňujú úplnému oddeleniu cylindra z T-telieska.

Pokračovanie v antikoncepcii po odstránení

- Ak si žena praje túto metódu používať aj naďalej, môže sa následne zaviesť nový inzert hneď po odstránení pôvodného inzertu.
- Ak si žena neželá pokračovať v používaní rovnakej metódy, ale tehotenstvo si neželá, odstránenie sa má vykonať počas 7 dní od začiatku menštruácie za predpokladu, že žena má pravidelnú menštruáciu. Ak sa inzert odstráni inokedy počas cyklu alebo žena nemá pravidelnú menštruáciu a žena mala styk do týždňa, hrozí jej otehotnenie. Na zabezpečenie nepretržitej antikoncepcie sa má používať bariérová metóda antikoncepcie (ako sú kondómy), ktorá sa má začať najmenej 7 dní pred odstránením. Po odstránení treba ihneď začať s novou antikoncepciou metódou (postupujte podľa návodu na použitie novej antikoncepcie metódy).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Levosert SHI sa neskúmal u žien mladších ako 16 rokov. Levosert SHI sa nemá používať pred menarché.

Staršie pacientky

Neexistuje žiadna indikácia na použitie Levosertu SHI u žien po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Levosert SHI je kontraindikovaný u pacientok s nádorom pečene alebo iným akútnym alebo závažným ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Levosert SHI sa neskúmal u žien s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Inzert má byť vložený zdravotníckym pracovníkom s použitím aseptické techniky.

Levosert SHI sa dodáva v sterilnom obale, ktorý sa smie otvoriť len bezprostredne pred zavádzaním. Znovu nesterilizujte. Len na jednorazové použitie. S odbaleným produktom sa musí zaobchádzať za

aseptických podmienok. Ak je zvar sterilného obalu porušený, liek sa má zlikvidovať (pozri pokyny na likvidáciu v časti 6.6). Nepoužívajte, ak je vnútorný obal poškodený alebo otvorený. Nevkladajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na vaničke s odlupovacím viečkom po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Levosert SHI sa dodáva s kartou pacientky, ktorá je vložená vo vonkajšom obale. Vyplňte kartu pacientky a po zavedení ju dajte žene.

Príprava na zavedenie

- Vyšetrite ženu, aby ste vylúčili kontraindikácie pre zavedenie Levosertu SHI (pozri časť 4.3 a časť 4.4 v časti Lekárske vyšetrenie).
- Zavedte vyšetrovacie zrkadlo, zobrazte krčok maternice a potom dôkladne vyčistite krčok a vagínu vhodným antiseptickým roztokom.
- Podľa potreby využite asistenta.
- Predný okraj cervixu zachyťte do peánu alebo do klieští na stabilizáciu maternice. Ak je fixovaná retroverzia maternice, môže byť vhodnejšie zachytiť zadný okraj cervixu. Ťahajte zľahka za kliešte, aby sa vyrovnal cervikálny kanál. Počas celého priebehu zavádzania majú kliešte zostať v tejto polohe a udržiavať jemný ťah cez krčok maternice.
- Cez cervikálny kanál zavedte uterinnú sondu do dutiny maternice až po fundus na zmeranie hĺbky. Ak je hĺbka maternice < 5,5 cm, prerušte procedúru. Potvrďte smer dutiny maternice a vylúčte akékoľvek známky vnútromaternicových abnormalít (napr. septum, submukózne myómy) alebo predtým zavedenú vnútromaternicovú antikoncepciu, ktorá nebola odstránená. Ak sa vyskytnú ťažkosti, zvážte rozšírenie kanála. Ak je potrebná dilatácia krčka maternice, zvážte použitie analgetík a/alebo paracervikálnej blokády.

Levosert SHI sa zavádza pomocou dodaného zavádzača do dutiny maternice za dôsledného dodržania pokynov na zavedenie, ktoré sú súčasťou škatule obsahujúcej Levosert SHI IUS.

4.3 Kontraindikácie

- Známa alebo predpokladaná gravidita;
- Súčasné alebo rekurentné zápalové ochorenie panvy;
- Infekcia dolného genitálneho traktu;
- Popôrodná endometritída;
- Infikovaný potrat v priebehu posledných troch mesiacov;
- Cervicitída;
- Cervikálna dysplázia;
- Suspektný alebo potvrdený nádor maternice alebo krčka maternice;
- Nádor pečene alebo iné akútne alebo závažné ochorenie pečene;
- Vrodené alebo získané abnormality maternice, vrátane myómov, v prípade, že narušujú dutinu maternice;
- Nediagnostikované abnormálne krvácanie z maternice;
- Stavy spojené so zvýšenou vnímavosťou na infekcie;
- Súčasné alebo suspektné nádory závislé od hormónov, ako je rakovina prsníka (pozri časť 4.4);
- Akútne malignity ovplyvňujúce krv alebo leukémia s výnimkou prípadov v remisii;
- Nedávna trofoblastická choroba, kým hCG hladiny zostávajú zvýšené;
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekárske vyšetrenie

Pred zavedením musí byť žena informovaná o účinnosti, rizikách, vrátane prejavov a príznakov týchto rizík, ako sú opísané v písomnej informácii pre používateľku, a nežiaducich účinkoch Levosertu SHI. Pred zavedením je potrebné zistiť kompletnú osobnú a rodinnú anamnézu. Podľa toho sa má riadiť fyzikálne vyšetrenie a tiež kontraindikácie a upozornenia pri použití. Má sa vykonať lekárske vyšetrenie vrátane vyšetrenia panvy a vyšetrenia prsníkov. V prípade potreby sa má podľa vyhodnotenia lekára vykonať ster z krčka maternice.

Musí sa vylúčiť gravidita a choroby prenosné pohlavným stykom a musia byť úspešne vyliečené pohlavné infekcie. Ďalej je potrebné určiť polohu maternice a veľkosť dutiny maternice. Mimoriadne dôležité je umiestnenie Levosertu SHI na dne maternice s cieľom zabezpečiť rovnomerné pôsobenie gestagénu na endometrium, zamedziť vypudeniu a maximalizovať jeho účinnosť. Preto je potrebné dôsledne dodržiavať pokyny na zavedenie. Keďže sa technika zavádzania líši od technik zavádzania iných intrauterinných teliesok, na nácvik správnej techniky zavedenia sa musí klásť osobitný dôraz.

Ženy treba upozorniť, že Levosert SHI nechráni pred HIV (AIDS) a inými pohlavne prenosnými chorobami (pozrite si časť o infekciách panvy nižšie).

Keďže počas prvých mesiacov liečby je bežné nepravidelné krvácanie/špinenie, odporúča sa pred zavedením vylúčiť endometriálnu patológiu.

Ak sa nepravidelnosti v krvácaní objavia počas dlhodobej liečby, musia sa opäť vykonať príslušné diagnostické opatrenia.

Pacientka má byť znovu vyšetrená o 4 až 6 týždňov po zavedení, aby sa skontrolovali vlákna a kvôli uisteniu sa, že je teliesko v správnej polohe. Na zistenie správnej polohy telieska sa môže zväziť vaginálne ultrazvukové vyšetrenie. V prípade, že sa Levosert SHI nedá lokalizovať v dutine maternice, je potrebné zväziť vypudenie alebo úplnú perforáciu (pozri časť „Perforácia“ nižšie) a možno použiť röntgenové vyšetrenie. Následne sa má opakované vyšetrenie vykonať raz ročne alebo častejšie, ak je to klinicky indikované.

Ženy musia byť vedené k tomu, aby sa zúčastňovali skríningových vyšetrení krčka maternice a prsníkov v závislosti od ich veku.

Levosert SHI nie je určený na použitie ako postkoitálna antikoncepcia.

Podmienky, za ktorých sa má Levosert SHI používať s opatrnosťou

Pri nasledovných stavoch alebo ak sa tieto stavy objavia po prvý raz počas liečby, sa má Levosert SHI použiť s opatrnosťou po konzultácii so špecialistom alebo sa má zväziť odstránenie inzertu:

- migréna, fokálna migréna s asymetrickou stratou zraku alebo iné symptómy indikujúce prechodnú cerebrálnu ischémiu
- nezvyčajne silné bolesti hlavy
- žltáčka
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- nádory ovplyvňujúce krv alebo leukémia v remisii
- používanie dlhodobej liečby kortikosteroidmi
- symptomatické funkčné ovariálne cysty v anamnéze
- aktívne alebo predchádzajúce závažné arteriálne ochorenie, ako je cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu
- závažné alebo viaceré rizikové faktory pre arteriálne ochorenie
- trombotické arteriálne alebo akékoľvek súčasné embolické ochorenie
- akútne venózne trombembolizmus.

Levosert SHI sa s opatnosťou môže použiť u žien, ktoré majú kongenitálne srdcové ochorenie alebo ochorenie srdcových chlopní s rizikom infekčnej endokarditídy. Nepravidelné krvácanie môže skrývať niektoré príznaky a prejavy polypov alebo karcinómu endometria a v týchto prípadoch sa majú zvážiť diagnostické opatrenia.

Vo všeobecnosti sa ženám používajúcim Levosert SHI má odporúčať, aby prestali fajčiť.

Upozornenia a opatrenia pri zavedení/odstránení

Všeobecné informácie

Zavedenie a odstránenie sa môže spájať s istou dávkou bolesti a krvácaním. V prípade problematického zavádzania a/alebo výnimočnej bolesti alebo krvácania počas alebo po zavedení sa má ihneď vykonať fyzikálne vyšetrenie a vyšetrenie ultrazvukom, aby sa vylúčila perforácia maternice alebo jej krčka (pozri tiež „Perforácia“).

Postup môže vyvolať mdloby, ako vazovagálnu reakciu, alebo u epileptičiek záchvat.

V prípade skorých známkov vazovagálneho ataku je potrebné prestať so zavádzaním alebo odstrániť inzert. V prípade potreby ženu treba uložiť na chrbát so zníženou hlavou a nohami zdvihnutými do zvislej polohy s cieľom obnoviť prietok krvi mozgom. Musí byť zachovaná priechodnosť dýchacích ciest; vždy treba mať pripravený dýchací prístroj. Pretrvávajúca bradykardia môže byť kontrolovaná intravenóznym podaním atropínu. Ak je k dispozícii kyslík, môže sa pacientke podať.

Perforácia

Môže dôjsť k perforácii tela alebo krčka maternice, najčastejšie počas zavádzania, aj keď môže byť zistená až neskôr a môže znížiť účinok Levosertu SHI. V niektorých prípadoch sa teliesko môže presunúť do intraabdominálnej oblasti. To sa môže spájať so závažnou bolesťou a pretrvávajúcim krvácaním. Ak sa predpokladá, že došlo k perforácii, inzert sa musí čo najskôr odstrániť; môže byť potrebný chirurgický zákrok.

Incidencia perforácií počas zavádzania alebo po zavedení Levosertu SHI v klinickom skúšaní, ktorá nezahŕňala dojčiace ženy, bola 0,1 %.

Vo veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenčnej kohortovej štúdii, ktorá sa uskutočnila na používateľkách IUS/IUD (N=61 448 žien), bola incidencia perforácií 1,3 (95 % interval spoľahlivosti, IS: 1,1-1,6) na 1 000 zavedení pre celú kohortu štúdie; 1,4 (95 % IS: 1,1-1,8) na 1 000 zavedení pre kohortu iných IUS s obsahom levonorgestrelu a 1,1 (95 % IS: 0,7-1,6) na 1 000 zavedení pre kohortu medených IUD.

Štúdia preukázala, že dojčenie v čase zavedenia, aj zavedenie v čase do 36 týždňov od pôrodu sa spájajú so zvýšeným rizikom perforácie (pozri Tabuľku 2). Tieto rizikové faktory boli nezávislé od typu použitého IUS/IUD.

Tabuľka 2: Incidencia perforácií na 1 000 zavedení pre celú kohortu štúdie, rozčlenená podľa dojčenia a obdobia uplynulého od pôrodu v čase zavedenia (ženy po pôrode)

	Dojčenie prebiehajúce v čase zavedenia	Dojčenie ukončené v čase zavedenia
Zavedenie ≤ 36 týždňov od pôrodu	5,6 (95 % IS: 3,9-7,9; n=6 047 zavedení)	1,7 (95 % IS: 0,8-3,1; n=5 927 zavedení)
Zavedenie > 36 týždňov od pôrodu	1,6	0,7

	(95 % IS: 0,0-9,1; n=608 zavedení)	(95 % IS: 0,5-1,1; n=41 910 zavedení)
--	---------------------------------------	--

Predĺžením observačného obdobia na 5 rokov v podskupine tejto štúdie (N = 39 009 žien s iným zavedeným LNG-IUS alebo IUD s medňou, 73 % týchto žien malo dostupné informácie počas celého 5-ročného následného sledovania) bola incidencia perforácie zistenej kedykoľvek počas celého 5-ročného obdobia 2,0 (95 % IS: 1,6 - 2,5) na 1000 zavedení. Dojčenie v období zavádzania a zavádzanie až do 36 týždňov po pôrode boli potvrdené ako rizikové faktory aj v podskupine, ktorá bola sledovaná až do 5 rokov.

Riziko perforácie môže byť zvýšené pri popôrodnom zavádzaní (pozri časť 4.2), u dojčiacich žien a u žien s fixovanou retroverziou maternice.

Kontrolné vyšetrenie po zavedení sa má vykonať v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti „Lekárske vyšetrenie“ vrátane zváženia použitia vaginálneho ultrazvukového vyšetrenia na zistenie správnej polohy telieska 4 až 6 týždňov po zavedení, ktoré sa môžu upraviť v prípade klinickej indikácie u žien s rizikovými faktormi pre perforáciu.

Infekcia panvy

U používateľiek medených intrauterinných teliesok (*intrauterine device*, IUD) sa najvyššie percento infekcií panvy objavuje počas prvého mesiaca po zavedení a neskôr sa znižuje.

Známymi rizikovými faktormi zápalového ochorenia panvy sú viacerí sexuálni partneri, častý pohlavný styk a nízky vek. Infekcia panvy môže mať vážne dôsledky, lebo môže ovplyvniť plodnosť a zvýšiť riziko mimomaternicovej gravidity. Rovnako ako u iných gynekologických alebo chirurgických zákrokov sa môže po zavedení IUS, hoci mimoriadne zriedkavo, objaviť závažná infekcia alebo sepsa (vrátane sepsy spôsobenej streptokokmi skupiny A).

U žien používajúcich Levosert SHI s príznakmi a prejavmi pripomínajúcimi infekciu panvy sú indikované bakteriologické vyšetrenia a odporúča sa sledovanie, dokonca aj pri miernych symptómoch naznačujúcich infekciu, a má sa začať liečba vhodnými antibiotikami. Levosert SHI nie je potrebné odstrániť, iba ak príznaky nevymizli v priebehu nasledujúcich 72 hodín alebo ak si žena praje, aby jej Levosert SHI odstránili. Levosert SHI musí byť odstránený, ak ženy trpia opakujúcou sa endometritídou alebo infekciou panvy alebo ak je akútna infekcia závažná.

Komplikácie vedúce k zlyhaniu

Vypudenie

V klinických štúdiách s Levosertom SHI pri indikácii antikoncepcia bola incidencia vypudenia nízka (< 4 % zavedení) a v rovnakom rozmedzí, ako bola hlásená pre iné intrauterinné telieska a intrauterinné systémy. Príznakmi čiastočného alebo úplného vypudenia Levosertu SHI sú krvácanie alebo bolesť. Avšak, inzert môže byť vypudený z dutiny maternice aj bez toho, aby si to žena všimla, čo vedie k strate antikoncepcnej ochrany. Keďže Levosert SHI znižuje intenzitu menštruačného krvácania, môže zvýšenie menštruačného krvácania svedčiť o vypudení.

Riziko vypudenia sa zvyšuje u

- žien so silným menštruačným krvácaním v anamnéze (vrátane žien, ktoré používajú Levosert SHI na liečbu silného menštruačného krvácania).
- žien s vyšším ako normálnym BMI v čase zavedenia; toto riziko sa postupne zvyšuje so zvyšujúcim sa BMI.

Žena by mala byť poučená o prípadných prejavoch vypudenia a ako má kontrolovať vlákna Levosertu SHI, a poraďte jej, aby kontaktovala svojho lekára, ak nenahmatá vlákna. Bariérová antikoncepcia (napríklad kondóm) sa má používať, kým nebude potvrdené umiestnenie Levosertu SHI.

Čiastočné vypudenie môže znížiť účinnosť Levosertu SHI.

Čiastočne vypudený Levosert SHI sa má vybrať. V čase odstránenia sa môže nahradiť novým inzertom, ak bolo vylúčené tehotenstvo.

Stratené vlákna

Ak nie sú počas kontrolných vyšetrení na krčku maternice viditeľné vlákna, ktoré slúžia na odstránenie, musí sa vylúčiť gravidita. Vlákna mohli byť vťahané do maternice alebo cervikálneho kanála a môžu sa znovu objaviť počas ďalšej menštruácie. Ak bola gravidita vylúčená, vlákna sa zvyčajne dajú lokalizovať opatrným sondovaním krčka maternice vhodným nástrojom. Ak sa vlákna nenájdu, mohli sa odlomiť, teliesko mohlo byť vypudené alebo zriedkavo môže byť teliesko mimo maternice po tom, čo perforovalo maternicu. Na lokalizáciu telieska sa má použiť vaginálne ultrazvukové vyšetrenie a má sa dočasne odporučiť alternatívna antikoncepcia. Ak teliesko nemožno lokalizovať ultrazvukom a nie je dôkaz o jeho vypudení, má sa vykonať celkový röntgen brucha pre vylúčenie mimomaternicovej polohy telieska.

Nepravidelnosti v krvácaní

Nepravidelné krvácanie

Levosert SHI zvyčajne dosahuje výrazné zníženie straty menštruačnej krvi počas 3 až 6 mesiacov liečby. Zvýšené menštruačné krvácanie alebo neočakávané krvácanie môžu svedčiť o vypudení telieska. Ak menorágia pretrváva, žena musí byť znovu vyšetrená. Posúdenie maternicovej dutiny sa má vykonávať pomocou ultrazvukového vyšetrenia. Je potrebné taktiež zvážiť biopsiu endometria.

Riziko u premenopauzálnych žien

Pretože sa počas prvých mesiacov terapie u premenopauzálnych žien môže objaviť nepravidelné krvácanie/špinenie, odporúča sa pred zavedením Levosertu SHI vylúčiť endometriálnu patológiu.

Kedy vyšetrovať graviditu u žien vo fertilnom veku

Ak k menštruácii nedôjde do šiestich týždňov od nástupu predchádzajúcej menštruácie, musí sa zvážiť možnosť gravidity a vylúčiť vypudenie Levosertu SHI. Opakovaný tehotenský test nie je nutný u pacientok s amenoreou, ak nie je indikovaný ďalšími príznakmi. U žien vo fertilnom veku sa postupne vyvinie oligomenorea a/alebo amenorea asi u 20 % používateľiek. Podrobnosti o miere amenorey, pozri časť 5.1

Prehodnotenie liečby pri menorágii

Levosert SHI zvyčajne dosiahne výrazné zníženie strát menštruačnej krvi počas 3 až 6 mesiacov liečby. Ak sa významné zníženie krvných strát nedosiahne v tomto časovom rámci, musí sa zvážiť alternatívna liečba

Ďalšie riziká pri používaní

Mimomaternicová gravidita

Absolútne riziko mimomaternicovej gravidity u používateľiek levonorgestrelového IUS je nízke. Ak však otehotnie žena s Levosertom SHI *in situ*, zvyšuje sa relatívna pravdepodobnosť mimomaternicovej gravidity. Ak sa vyskytne bolesť v podbruší, má sa vziať do úvahy možnosť mimomaternicovej gravidity, najmä ak sa nedostavia menštruácie alebo u ženy s amenoreou nastane krvácanie.

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

U žien s anamnézou mimomaternicovej gravidity, operácie vajcovodov alebo infekcie panvy je zvýšené riziko mimomaternicovej gravidity. Riziko mimomaternicovej gravidity u žien, ktoré majú

mimomaternicovú graviditu v anamnéze a používajú Levosert SHI, je neznáme. Mimomaternicová gravidita si môže vyžadovať operáciu a môže viesť k strate fertility.

Ovariálne cysty

Ovulačné cykly s prasknutím folikulov sa zvyčajne vyskytujú u žien v plodnom veku. Atrézia folikulu sa môže niekedy oneskoriť a folikulogenéza môže pokračovať. Tieto zväčšené folikuly nemožno klinicky odlíšiť od ovariálnych cyst. Väčšina týchto folikulov je asymptomatická, hoci niekedy ich môže sprevádzať bolesť v panve alebo bolesť pri súloží.

V klinickom skúšaní s Levosertom SHI, ktorého sa zúčastnilo 280 žien s ťažkým menštruačným krvácaním, z ktorých 141 dostalo Levosert SHI, boli ovariálne cysty (symptomatické a asymptomatické) hlásené u 9,9 % pacientok do 12 mesiacov od zavedenia. V klinickom skúšaní s Levosertom SHI, ktorého sa zúčastnilo 1 751 žien, sa symptomatické ovariálne cysty vyskytli u 4,7 % pacientok používajúcich Levosert SHI dlhšie ako 8 rokov a 0,3 % pacientiek ukončilo používanie Levosertu SHI z dôvodu ovariálnej cysty.

Vo väčšine prípadov ovariálne cysty zmiznú spontánne počas dvoj až trojmesačného pozorovania. Ak sa to nestane, odporúča sa pokračovať v monitorovaní pomocou ultrazvuku a použiť iné diagnostické/liečebné opatrenia. Zriedkavo sa môže vyžadovať chirurgický zákrok.

Psychiatrické poruchy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Rakovina prsníka

Riziko u premenopauzálnych žien

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR=1,24$) rakoviny prsníka diagnostikovaného u žien, ktoré súbežne užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu (*combined oral contraceptives*, COC), najmä pri užívaní liekov s estrogénom-gestagénom. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u používateľiek, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý.

Riziko rakoviny prsníka diagnostikovanej u používateľiek čisto gestagénových metód (ktoré užívajú tablety so samotným gestagénom, implantáty a injekčné lieky), vrátane Levosertu SHI, je pravdepodobne rovnakého stupňa ako riziko súvisiace s COC. Dôkazy pre lieky so samotným gestagénom sa však zakladajú na oveľa menšej populácii používateľiek, a sú preto menej presvedčivé ako pre COC.

Všeobecné informácie

Glukózová tolerancia

Nízke dávky levonorgestrelu môžu ovplyvniť glukózovú toleranciu a u diabetičiek, ktorým sa zaviedol Levosert SHI, sa majú sledovať koncentrácie cukru v krvi.

Preventívne opatrenia pri odstraňovaní

Použitie nadmernej sily alebo ostrých nástrojov počas odstraňovania môže spôsobiť rozbitie telieska. Po odstránení sa preto musí Levosert SHI skontrolovať, aby sa zabezpečilo, že je úplne odstránený.

T-rám Levosertu SHI obsahuje síran bárnatý, takže ho možno vidieť na röntgenových snímkach.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikáciu potenciálnych interakcií je potrebné preštudovať si informácie o predpisovaní súbežne podávaných liekov.

Účinky iných liekov na Levosert SHI

Interakcie sa môžu vyskytnúť pri liekoch, ktoré indukujú alebo inhibujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu klírensu pohlavných hormónov.

Liečivá, ktoré zvyšujú klírens levonorgestrelu, napr.:

Fenytín, barbituráty, primidón, karbamazepín, rifampicín a pravdepodobne aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Liečivá s variabilným vplyvom na klírens levonorgestrelu:

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, môže v prípade súbežného podávania s pohlavnými hormónmi zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie gestagénu.

Liečivá, ktoré znižujú klírens levonorgestrelu (inhibitory enzýmov) napr.:

Silné a stredne silné inhibitory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie gestagénu.

Vplyv týchto liekov na antikoncepcnú účinnosť Levosertu SHI nie je známy, ale z dôvodu miestneho pôsobenia sa nepredpokladá závažnejší význam.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Levosert SHI sa nesmie používať počas existujúcej alebo predpokladanej gravidity. V prípade náhodnej gravidity s Levosertom SHI ponechaným *in situ* (pozri časť 5), sa má vylúčiť mimomaternicová gravidita (pozri časť 4.4), inzert sa má odstrániť čo najskôr, pretože je tu vysoké riziko komplikácií v gravidite (potrat, predčasný pôrod, infekcia a sepsa). Odstránenie Levosertu SHI alebo sondáž maternice môžu tiež spôsobiť spontánny potrat. Ak inzert nemožno takto odstrániť alebo ak si žena želá pokračovanie gravidity, má byť informovaná o týchto rizikách, a preto sa priebeh takýchto gravidít má dôsledne sledovať. Ženu je potrebné poučiť, aby hlásila všetky príznaky, ktoré by mohli znamenať komplikácie gravidity, napr. kŕčovitá bolesť brucha s horúčkou.

Lokálna expozícia levonorgestrelu

Okrem toho nemožno vylúčiť zvýšené riziko virilizačných účinkov na plod ženy v dôsledku intrauterinnej expozície levonorgestrelu. Vyskytli sa ojedinelé prípady maskulinizácie vonkajších genitálií ženského plodu po lokálnej expozícii levonorgestrelu počas tehotenstva so zavedeným intrauterinným inzertom s levonorgestrelom.

Dojčenie

Levonorgestrel sa po použití levonorgestrelového IUS vylučuje vo veľmi malých množstvách do materského mlieka. Vzhľadom na to, že sa neočakáva žiadne riziko pre dieťa, počas používania Levosertu SHI možno pokračovať v dojčení.

U žien používajúcich levonorgestrelový IUS sa počas laktácie zriedkavo hlásilo krvácanie z maternice.

Fertilita

Použitie levonorgestrelového IUS neovplyvňuje priebeh fertility žien po odstránení IUS.
Po odstránení IUS sa fertilita ženy vráti do normálu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levosert SHI nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú častejšie počas prvých mesiacov po zavedení a v priebehu ďalšieho používania ustupujú.

Veľmi časté nežiaduce účinky (vyskytujúce sa u viac ako 10 % používateľiek) zahŕňajú krvácanie z maternice/vagíny, vrátane špinenia, oligomenoreu, amenoreu (pozri časť 5.1) a benígne ováriálne cysty.

Frekvencia výskytu benígnych ováriálnych cýst závisí od použitej diagnostickej metódy a v klinických skúšaní boli zväčšené folikuly diagnostikované u 12 % pacientok používajúcich levonorgestrelové IUS. Väčšina folikulov je asymptomatická a vymizne počas troch mesiacov.

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Frekvencie sa zakladajú na údajoch z klinických skúšaní.

Triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky			
	veľmi časté: ≥1/10	časté: ≥1/100 až <1/10	menej časté: ≥1/1 000 až <1/100	zriedkavé: ≥1/10 000 až <1/1 000
Infekcie a nákazy	vaginálne bakteriálne infekcie, vulvovaginálne mykotické infekcie			
Poruchy imunitného systému				precitlivenosť zahŕňajúca vyrážku, žihľavku a angioedém
Psychické poruchy		depresívna nálada, nervozita, znížené libido		
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, migréna, presynkopa	synkopa	
Poruchy ciev		závrat		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť/nevoľnosť brucha, nauzea, brušná distenzia, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné		alopécia, hirsutizmus, pruritus, ekzém, chloazma/ hyperpigmentácia kože	vyrážka, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			mimomaternicová gravidita	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	krvácanie z maternice/ vaginálne krvácanie vrátane špinenia, oligomenorea, amenorea, benígne ovariálne cysty	bolesť panvy, dysmenorea, vaginálny výtok, vulvovaginitída, citlivosť prsníkov, bolesť prsníkov, bolesť pri pohlavnom styku, uterinný kŕč	perforácia maternice*, zápalové ochorenie panvy, endometritída, cervicitída, Papanicolaouov ster normálny, trieda II	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť pri zavádzaní,	vylúčenie intrauterinného	edém	

	krvácanie pri zavádzaní	antikoncepčného teleska		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie telesnej hmotnosti		

* Táto frekvencia sa zakladá na veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenčnej kohortovej štúdií uskutočnenej na ženách používajúcich IUS/IUD, ktorá ukázala, že dojčenie v období zavádzania a zavádzanie do 36 týždňov od pôrodu sú nezávislé rizikové faktory pre perforáciu (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

Prípady sepsy (vrátane sepsy spôsobenej streptokokmi skupiny A) boli hlásené po zavedení IUS (pozri časť 4.4).

Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období

Ak žena otehotnie s Levosertom SHI *in situ*, relatívne riziko mimomaternicovej gravidity sa zvyšuje (pozri časti 4.4 a 4.6).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Boli hlásené prípady rakoviny prsníka u používateľiek levonorgestrelového IUS (frekvencia neznáma, pozri časť 4.4).

V súvislosti so zavádzaním alebo odstraňovaním Levosertu SHI boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie: bolesť, krvácanie a vazovagálna reakcia so závratom alebo synkopou spojená so zavádzaním (pozri časť 4.4). U epileptických pacientok môže výkon spôsobiť záchvaty kŕčov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Neaplikovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné gynekologiká, vnútromaternicové kontraceptíva, ATC kód: G02BA03

Levonorgestrel je gestagén používaný v gynekológii rôznymi spôsobmi: ako gestagénová zložka perorálnej antikoncepcie, pri hormonálnej substitučnej liečbe alebo samostatne vo forme antikoncepčných tabliet a podkožných implantátov. Levonorgestrel sa môže aplikovať tiež priamo do dutiny maternice ako IUS. To umožňuje podávanie veľmi nízkych denných dávok, keďže sa hormón uvoľňuje priamo do cieľového orgánu.

Mechanizmus antikoncepčného účinku IUS s obsahom levonorgestrelu sa zakladá najmä na hormonálnych účinkoch, ktoré vedú k nasledujúcim zmenám:

- prevencia proliferácie endometria,
- zhustnutie cervikálneho hlienu, a tým zabránenie prieniku spermií,
- potlačenie ovulácie u niektorých žien.

Možno tiež očakávať, že fyzická prítomnosť inzertu v maternici menšou mierou prispeje k antikoncepčnému účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšanie antikoncepčného účinku,

Ak sa zavedie podľa návodu na použitie, Levosert SHI poskytuje antikoncepčnú ochranu. Antikoncepčná účinnosť Levosertu SHI bola skúmaná vo veľkom klinickom skúšaní. Celková miera gravidity počítaná ako Pearllov Index (PI) u žien vo veku 16 až 35 rokov, vrátane, bola 0,15 (95 % IS: 0,02; 0,55) na konci roku 1 a 0,18 (95 % IS: 0,09; 0,33) na konci roku 8.

19 % žien používajúcich Levosert SHI dosiahlo amenoreu na konci prvého roku po zavedení, 27 % na konci druhého roku používania, 36 % na konci tretieho roku používania, 37 % na konci štvrtého roku, 40 % na konci piateho roku používania, 40 % na konci šiesteho roku používania, 39 % na konci siedmeho roku používania a 39 % na konci ôsmeho roku používania.

Pri idiopatickej menorágii je prevencia proliferácie endometria pravdepodobným mechanizmom účinku levonorgestrelového IUS pri znižovaní straty krvi.

Silné menštruačné krvácanie

V klinickom skúšaní zameranom na ženy so silným menštruačným krvácaním (≥ 80 ml za menštruačný cyklus) dosiahol Levosert SHI významné zníženie straty menštruačnej krvi do 3 až 6 mesiacov liečby. Objem menštruačného krvácania sa znížil pod 80 ml/deň na konci trojmesačného používania. Účinok bol udržaný počas trvania štúdie (12 mesiacov) a počas predĺženej fázy (36 mesiacov). Reakcia pri menorágii vyvolanej submukóznymi fibroidmi môže byť menej priaznivá. Znížené krvácanie podporuje u pacientok so silným menštruačným krvácaním zvýšenie koncentrácie krvného hemoglobínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Začiatočná *in vivo* rýchlosť uvoľňovania levonorgestrelu z Levosertu SHI na úrovni 20,4 mikrogramov/deň sa znižuje na 17,7 mikrogramov/deň počas prvého roku a 6,5 mikrogramov/deň v ôsmom roku. Levonogestrel sa uvoľňuje priamo do dutiny maternice s nízkymi plazmatickými koncentráciami (252 ± 123 pg/ml 7 dní po zavedení a 88 ± 37 pg/ml po 8 rokoch), čo má za následok len malé systémové účinky.

Farmakokinetika levonorgestrelu samotného bola dôkladne sledovaná a popísaná v literatúre. Počas 20 hodín sa považuje za najlepší odhad, hoci niektoré štúdie uvádzajú hodnoty nízke iba 9 hodín a iné vysoké až 80 hodín. Ďalším dôležitým zistením, hoci jediným v súlade so skúsenosťou s inými syntetickými steroidmi, boli výrazné rozdiely v metabolickom klírense medzi jednotlivými pacientkami, dokonca aj keď bol podávaný intravenózne. Levonogestrel sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny (hlavne na globulín viažuci pohlavné hormóny [SHBG, *sex hormone binding globulin*]) a intenzívne sa metabolizuje na veľké množstvo neaktívnych metabolitov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity, farmakokinetiky, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu levonorgestrelu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Levonogestrel je osvedčený gestagén s antiestrogénnou aktivitou. Bezpečnostný profil po systémovej aplikácii je dobre dokumentovaný. Štúdie na opiciach s intrauterinne podávaným levonorgestrelom počas 9 až 12 mesiacov potvrdili lokálny farmakologický účinok s dobrou lokálnou znášanlivosťou bez prejavov systémovej toxicity. U králikov sa po intrauterinnom podaní levonorgestrelu nepozorovala žiadna embryotoxicita. Hodnotenie bezpečnosti elastomérových súčastí rezervoáru hormónu, polyetylénových materiálov inzertu a kombinácie elastoméru a levonorgestrelu, na základe hodnotenia genetickej

toxikológie v štandardných testovacích systémoch *in vivo* a *in vitro* a na základe testov biologickej kompatibility u myší, potkanov, morčiat, králikov a v testovacích systémoch *in vitro*, neodhalilo biologickú inkompatibilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetikónový (PDMS) zásobník (silikónová báza, tetra-n-propyl-silikát a oktoát cínatý)
dimetikónová (PDMS) membrána
T-rám z polyetylénu nízkej hustoty s 20-24 % síranu bárnateho
polypropylénové vlákno farbené ftalocyanínovou modrou

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Zatavený blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Levosert SHI IUS so zavádzačom je balený jednotlivo do tepelne tvarovanej, priesvitnej, plastovej vaničky s odlupovacím HDPE viečkom. Sterilná vanička je balená do papierovej škatule s písomnou informáciou a s kartou pacientky.

Veľkosti balenia:

Jeden intrauterinný inzert so zavádzačom.

Multibalenie obsahujúce 5 balení po jednom intrauterinnom inzerte so zavádzačom.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vzhľadom na to, že technika zavádzania rôznych intrauterinných teliesok je odlišná, osobitný dôraz sa musí klásť na nacvičenie techniky správneho zavedenia. Zvláštne pokyny na zavedenie sú v balení. Levosert SHI sa dodáva v sterilnom balení, ktoré sa nesmie otvoriť až do času jeho zavedenia. S každým inzertom sa má zaobchádzať v aseptických podmienkach. Po zavedení Levosertu SHI sa zavádzač musí zlikvidovať.

Ak je uzáver sterilného balenia poškodený, inzert vo vnútri má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s biologicky nebezpečným odpadom. Rovnako odstránený Levosert SHI a zavádzač sa majú likvidovať týmto spôsobom. S vonkajším obalom balenia (papierová škatuľa) a s vnútornou vaničkou s odlupovacím viečkom sa môže nakladať ako s domácim odpadom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0100/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. mája 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026