

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levosert SHI 20 mikrogramů/24 hodin intrauterinní inzert

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivou látkou je levonorgestrelum (LNG).

Intrauterinní inzert obsahuje levonorgestrelum 52 mg. Počáteční rychlost uvolňování je přibližně 20 mikrogramů/den. Tato rychlost se postupně snižuje na přibližně 6,5 mikrogramů/den po 8 letech. Průměrná rychlost uvolňování levonorgestrelu *in vivo* v průběhu 8 let je přibližně 13,5 mikrogramů/den.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intrauterinní inzert (IUS).

Přípravek se skládá z IUS s levonorgestrem a zavaděče. V zavaděči je částečně zasunut IUS s levonorgestrem. IUS se skládá z polyethylenového tělíska ve tvaru T (T-tělo) se zásobníkem léčiva kolem vertikální části. Zásobník léčiva je zakryt neprůhlednou membránou, která reguluje uvolňování levonorgestrelu. T-tělo má smyčku na jednom konci vertikální části a dvě horizontální raménka na druhém konci. Ke smyčce na konci vertikální části T-těla jsou připevněna modrá vlákna pro vyjmutí. T-tělo přípravku Levosert SHI obsahuje síran barnatý, díky kterému je viditelné při rentgenovém vyšetření.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontracepce.

Léčba silného menstruačního krvácení (menoragie). Přípravek Levosert SHI může být zvláště vhodný u žen se silným menstruačním krvácením, které požadují (reverzibilní) kontracepci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Levosert SHI se zavádí do dutiny děložní a v indikaci kontracepce je účinný po dobu osmi let a v indikaci silného menstruačního krvácení po dobu pěti let.

Kontracepce

V indikaci kontracepce vyjměte přípravek Levosert SHI koncem osmého roku a pokud je požadováno pokračování používání, nahraďte jej v době odstranění novým přípravkem Levosert SHI. V případě okamžité aplikace není nutná žádná další ochrana.

Silné menstruační krvácení (menoragie)

Pro indikaci silného menstruačního krvácení se přípravek Levosert SHI nahrazuje koncem pátého roku. Pokud se příznaky nevrátí po 5 letech používání, lze zvážit pokračování v používání. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech.

Zavedení

Důrazně se doporučuje, aby přípravek Levosert SHI zaváděli pouze lékaři, kteří mají zkušenosti se zaváděním IUS a/nebo prošli školením o postupu zavádění přípravku Levosert SHI.

Před zavedením má být pacientka pečlivě vyšetřena, aby se zjistila jakákoli kontraindikace zavedení IUS. Před zavedením vylučte těhotenství. Před použitím tohoto přípravku zvažte možnost ovulace a početí. Přípravek Levosert SHI není vhodný k použití jako postkoitální antikoncepce (viz bod 4.3 a bod 4.4 pod nadpisem Lékařské vyšetření).

Kontracepce a silné menstruační krvácení

Tabulka 1. Kdy zavést přípravek Levosert SHI u žen ve fertilním věku

Zahájení používání přípravku Levosert SHI	<ul style="list-style-type: none"> - Levosert SHI má být zaveden do děložní dutiny během 7 dnů od začátku menstruace. V tomto případě přípravek Levosert SHI poskytuje antikoncepční ochranu ihned po zavedení a není potřeba žádná doplňková antikoncepce. - Pokud zavedení během 7 dnů od začátku menstruace není možné nebo žena nemá pravidelnou menstruaci, může být přípravek Levosert SHI zaveden kdykoli během menstruačního cyklu za předpokladu, že lékař může spolehlivě vyloučit možnost předchozího početí. V tomto případě však není spolehlivě zajištěna okamžitá antikoncepční ochrana po zavedení. Proto se má následujících 7 dnů používat bariérová metoda antikoncepce nebo se má pacientka zdržet vaginálního styku, aby se zabránilo otěhotnění.
Zavedení po porodu	<p>Navíc k výše uvedeným pokynům (Zahájení používání přípravku Levosert SHI):</p> <p>Zavedení po porodu má být odloženo, dokud není děloha plně involovaná, nemá však být provedeno dříve než 6 týdnů po porodu. Pokud je involuce výrazně opožděná, zvažte, zda nevyčkat až do 12. týdne po porodu.</p>
Zavedení po potratu v prvním trimestru	Přípravek Levosert SHI může být zaveden ihned po potratu v prvním trimestru. V tomto případě není potřeba žádná doplňková antikoncepce.
Výměna přípravku Levosert SHI	Přípravek Levosert SHI může být nahrazen novým systémem kdykoli během menstruačního cyklu. V tomto případě není potřeba žádná doplňková antikoncepce.
Přechod z jiné antikoncepční metody (např. kombinovaná hormonální kontraceptiva, implantát)	<ul style="list-style-type: none"> - Přípravek Levosert SHI lze zavést okamžitě, pokud je dostatečně jisté, že žena není těhotná. - Potřeba doplňkové antikoncepce: Pokud uplynulo více než 7 dní od začátku menstruačního krvácení, žena se má zdržet vaginálního pohlavního styku nebo používat doplňkovou antikoncepční ochranu po dobu dalších 7 dnů.

V případě obtížného zavádění a/nebo neobvyklé bolesti či krvácení během zavádění nebo po zavedení má být zvážena možnost perforace a mají být podniknuty příslušné kroky, jako je fyzikální vyšetření a ultrazvuk.

Po zavedení mají být ženy po 4 až 6 týdnech znovu vyšetřeny, aby se zkontrolovala vlákna a aby se ověřilo, že je tělísko ve správné poloze. Samotné fyzikální vyšetření (včetně kontroly vláken) nemusí být dostatečné k vyloučení částečné perforace.

Vyjmutí/výměna

Přípravek Levosert SHI se vyjme jemným tahem za vlákna pomocí kleští. Pokud nejsou vlákna viditelná a systém je při ultrazvukovém vyšetření nalezen v děložní dutině, lze jej odstranit pomocí úzkých kleští. To může vyžadovat dilataci cervikálního kanálu nebo chirurgický zákrok. Po vyjmutí přípravku Levosert SHI má být systém zkontrolován, zda je neporušený.

Během obtížného vyjímání byly hlášeny ojedinělé případy, kdy zásobník obsahující hormon sklouzl přes horizontální raménka a schoval se uvnitř. Po zjištění úplnosti IUS tato situace nevyžaduje další

zásah. Zaoblená zakončení horizontálních ramének obvykle zabraňují úplnému oddělení zásobníku od tělíska ve tvaru T.

Pokračování v antikoncepci po vyjmutí systému

- Pokud si žena přeje pokračovat v používání stejné metody, může být nový systém zaveden ihned po vyjmutí původního systému.
- Pokud si žena nepřeje pokračovat v používání stejné metody, ale nepřeje si ani otěhotnět, vyjmutí má být provedeno během 7 dnů od začátku menstruace za předpokladu, že žena má pravidelnou menstruaci. Pokud se systém vyjme v jiné části cyklu nebo žena nemá pravidelnou menstruaci a měla během předcházejícího týdne pohlavní styk, hrozí jí riziko otěhotnění. K zajištění kontinuální antikoncepce má být používána bariérová antikoncepční metoda (jako jsou kondomy) nejméně 7 dní před vyjmutím. Po vyjmutí má být okamžitě zahájena nová antikoncepční metoda (postupujte podle návodu k použití nové antikoncepční metody).

Zvláštní skupiny pacientek

Pediatrická populace

Přípravek Levosert SHI nebyl studován u žen mladších než 16 let. Přípravek Levosert SHI se nemá používat před začátkem menarche.

Starší pacientky

U postmenopauzálních žen není indikace pro použití přípravku Levosert SHI.

Porucha funkce jater

Přípravek Levosert SHI je kontraindikovaný u pacientek s nádory jater nebo s jiným akutním nebo závažným onemocněním jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Levosert SHI nebyl studován u žen s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Zavedení lékařem za aseptických podmínek.

Levosert SHI je dodáván ve sterilním obalu, který nesmí být otevřen, dokud to není třeba z důvodu jeho zavedení. Přípravek znovu nesterilizujte. Pouze k jednorázovému použití. S přípravkem je třeba po otevření sterilního obalu zacházet asepticky. Pokud je uzávěr sterilního balení narušený, přípravek je třeba znehodnotit (viz bod 6.6 informace pro likvidaci přípravku). Nepoužívejte, pokud je vnitřní obal poškozený nebo otevřený. Nezavádějte po době použitelnosti uvedené na krabičce a na vložce s odlupovací folií za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Levosert SHI se dodává s připomínkovou kartou pacientky v krabičce. Vyplňte připomínkovou kartu pacientky a po zavedení systému ji ženě předejte.

Příprava na zavedení

- Vyšetřete ženu, abyste vyloučili kontraindikace pro zavedení přípravku Levosert SHI (viz bod 4.3 a bod 4.4 pod nadpisem Lékařské vyšetření).
- Zaveďte poševní zrcadla a vizualizujte děložní hrdlo, poté důkladně očistěte děložní čípek a pochvu vhodným antiseptickým roztokem.
- Podle potřeby požádejte o pomoc asistenta/asistentku.
- Uchopte přední okraj děložního čípku tenakulem nebo jinými kleštěmi, abyste stabilizovali dělohu. Pokud je děloha zakloněna dozadu, může být vhodnější uchopit zadní okraj děložního čípku. K

narovnání cervikálního kanálu lze použít jemný tah za kleště. Kleště je třeba v pozici zafixovat a po celou dobu zavádění aplikovat mírný protitah na děložní čípek.

- Zavedte děložní sondu cervikálním kanálem k fundu, abyste změřili hloubku dělohy. Pokud je hloubka dělohy < 5,5 cm, ukončete proceduru. Potvrďte směr děložní dutiny a vylučte jakékoli známky nitroděložních abnormalit (např. septum, submukózní myomy) nebo dříve zavedenou intrauterinní antikoncepci, která nebyla odstraněna. Pokud se setkáte s obtížemi, zvažte dilataci děložního hrdla. Pokud je nutná dilatace děložního hrdla, zvažte použití analgetik a/nebo paracervikální blokády.

Přípravek Levosert SHI se zavádí do dutiny děložní za použití přiloženého zavaděče a je třeba pečlivě dodržovat pokyny pro zavádění, které jsou vloženy v krabičce s IUS Levosert SHI.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství nebo suspektní těhotenství;
- Současná nebo rekurentní infekce v oblasti pánve;
- Záněty v oblasti genitálu;
- Poporodní endometritida;
- Infikovaný potrat během posledních 3 měsíců;
- Cervicitida;
- Cervikální dysplazie;
- Suspektní nebo potvrzené zhoubné bujení dělohy nebo děložního hrdla;
- Tumor jater nebo jiné akutní nebo závažné onemocnění jater;
- Vrozené nebo získané anomálie dělohy včetně myomů, pokud deformují děložní dutinu;
- Diagnosticky neobjasněné abnormální děložní krvácení;
- Stavy spojené se zvýšenou náchylností k infekcím;
- Potvrzené nebo suspektní hormonálně dependentní tumory, jako je karcinom prsu (viz bod 4.4);
- Akutní malignity postihující krev nebo leukemie kromě období remise;
- Nedávná trofoblastická nemoc, dokud jsou hladiny hCG zvýšené;
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařské vyšetření

Před zavedením je třeba ženu informovat o účinnosti, rizicích včetně známek a příznaků rizik, jak je popsáno v příbalové informaci, a o nežádoucích účincích přípravku Levosert SHI.

Před zavedením je třeba odebrat kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Na základě této anamnézy, kontraindikací a upozornění pro použití je třeba provést fyzikální vyšetření.

Je třeba provést fyzikální vyšetření, včetně vyšetření pánve a vyšetření prsů. Cervikální stěr má být prováděn dle potřeby a doporučení v guidelines.

Je třeba vyloučit těhotenství a choroby přenosné pohlavním stykem a infekce pohlavního ústrojí musí být řádně vyléčeny. Je třeba určit polohu dělohy a velikost děložní dutiny. Umístění přípravku Levosert SHI v děložním fundu je velmi důležité, protože jen tak lze zajistit stejnoměrnou expozici endometria progestagenu, zabránit expulzi tělíska a zajistit maximální účinnost. Proto je třeba pečlivě dodržovat pokyny pro zavedení. Protože technika zavedení je odlišná od techniky zavádění jiných nitroděložních tělísek, je kladen zvláštní důraz na nácvik správné techniky zavádění.

Ženy je třeba poučit, že přípravek Levosert SHI nechrání před infekcí virem HIV (AIDS) ani jinými sexuálně přenosnými nemocemi (prosím, podívejte se do bodu níže týkajícího se infekcí v oblasti pánve).

V prvních měsících léčby je častou stížností nepravidelné krvácení/špinění, před zavedením je třeba vyloučit patologické procesy endometria. Pokud se abnormality krvácení během dlouhodobé terapie zhorší, je třeba provést vhodná diagnostická vyšetření.

Pacientku je třeba po 4 až 6 týdnech po zavedení přípravku znovu vyšetřit, aby se zkontrolovala vlákna a aby se ověřilo, že je tělísko ve správné poloze. Další vyšetření je třeba provádět v případě klinické indikace a přizpůsobit je spíše každé ženě individuálně, než je provádět rutinně.

Ženu je třeba poučit, aby se dostavovala na screeningové vyšetření hrdla děložního a prsů, které odpovídá jejímu věku.

Přípravek Levosert není určený k použití jako postkoitální antikoncepce.

Stavy, kdy je třeba použít přípravek Levosert SHI s opatrností

Pokud je přítomen kterýkoli z následujících stavů nebo dojde-li během léčby k jeho prvnímu výskytu, je třeba použít přípravek Levosert SHI s opatrností po konzultaci s odborníkem nebo je třeba zvážit odstranění přípravku:

- Migréna, fokální migrenózní záchvaty s asymetrickou ztrátou zorného pole nebo jiné symptomy tranzitorní mozkové ischemie
- Neobvykle silná nebo častá bolest hlavy
- Žloutenka
- Výrazné zvýšení krevního tlaku
- Malignity postihující krev nebo leukemie v remisi
- Užívání dlouhodobé kortikosteroidní léčby
- Symptomatické funkční ovariální cysty v anamnéze
- Závažné arteriální onemocnění aktivní nebo v anamnéze, jako je cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu
- Závažné nebo vícečetné rizikové faktory pro arteriální onemocnění
- Trombotické arteriální nebo jakékoli současné embolické onemocnění
- Akutní venózní tromboembolismus

S opatrností může být přípravek Levosert SHI použit u žen s vrozeným onemocněním srdce nebo s chlopenním srdečním onemocněním, kde existuje riziko infekční endokarditidy.

Nepravidelné krvácení může skrývat některé příznaky a známky endometriálních polypů nebo karcinomu a v těchto případech je třeba zvážit diagnostická opatření.

Obecně je třeba ženy používající přípravek Levosert SHI vést k tomu, aby přestaly kouřit.

Upozornění a opatření pro zavedení/vyjmutí

Obecná informace

Zavedení a vyjmutí inzertu může být spojeno s bolestí a krvácením. V případě obtížného zavádění a/nebo neobvykle silné bolesti nebo krvácení během zavádění nebo po něm, je třeba provést fyzikální a ultrasonografické vyšetření k vyloučení perforace těla dělohy nebo cervixu (viz také „Perforace“).

Výkon může navodit mdlobu v důsledku vazovagální reakce nebo záchvat u pacientek s epilepsií. V případě časných známek vazovagální ataky může být potřeba zavádění přerušit nebo systém odstranit. V případě potřeby je třeba ženu uložit do polohy na zádech, s hlavou níže a dolními končetinami

zdvíženými do vertikální polohy, aby se obnovil cerebrální průtok krve. Je třeba udržovat volné dýchací cesty; musí být stále po ruce dýchací přístroj (ambuvak). Přetrvávající bradykardii je možné korigovat intravenózním podáním atropinu. Je možné podat kyslík, je-li dostupný.

Perforace

Může dojít k perforaci děložního těla nebo hrdla, nejčastěji během zavádění, ačkoli to může být někdy zjištěno až později. To může být spojeno se silnou bolestí a neustávajícím krvácením. Pokud je podezření na perforaci, systém musí být co nejdříve odstraněn; může být potřeba i chirurgický zákrok.

Incidence perforace během zavádění nebo po zavedení přípravku Levosert SHI v klinické studii, ze které byly vyloučeny kojící ženy, byla 0,1 %.

V rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervenci kohortové studii u uživatelů IUS/IUD (n=61 448 žen) byla incidence perforace v celé studijní kohortě 1,3 na 1 000 zavedení (95% CI: 1,1-1,6); 1,4 v kohortě jiných LNG-IUS (95 % CI: 1,1-1,8) a 1,1 na 1 000 zavedení v kohortě IUD s mědí (95% CI: 0,7-1,6).

Studie ukázala, že jak kojení v době zavedení, tak zavedení do 36 týdnů po porodu bylo spojeno se zvýšeným rizikem perforace (viz tabulka 2). Tyto rizikové faktory byly nezávislé na typu zavedeného IUS/IUD.

Tabulka 2: Incidence perforace na 1 000 zavedení pro celou studijní kohortu, rozdělená podle kojení a doby od porodu v době zavedení (rodící ženy).

	Kojení v době zavedení	Bez kojení v době zavedení
Zavedení ≤ 36 týdnů po porodu	5,6 (95% CI: 3,9-7,9; n=6047 zavedení)	1,7 (95% CI: 0,8-3,1; n=5927 zavedení)
Zavedení > 36 týdnů po porodu	1,6 (95% CI: 0,0-9,1; n=608 zavedení)	0,7 (95% CI: 0,5-1,1; n=41910 zavedení)

Při prodloužení doby sledování na 5 let v podskupině této studie (n = 39 009 žen, které měly zavedené jiné LNG-IUS nebo IUD obsahující měď, kdy u 73 % těchto žen byla dostupná kompletní informace za dobu 5letého sledování) byla incidence perforace detekovaná kdykoli během celého 5letého období 2,0 (95% CI:1,6-2,5) na 1 000 zavedení. Kojení v době zavedení a zavedení do 36 týdnů po porodu byly také v této podskupině sledované po dobu 5 let potvrzeny jako rizikové faktory.

Riziko perforace může být zvýšeno při poporodním zavádění (viz bod 4.2), u kojících žen a u žen s fixní retroverzí dělohy.

Opětovné vyšetření po zavedení se má řídit pokyny uvedenými pod nadpisem „Lékařské vyšetření“ výše, které mohou být u žen s rizikovými faktory pro vznik perforace dělohy v případech klinické indikace upraveny.

Infekční onemocnění v oblasti pánve: U pacientek s nitroděložními tělisky s mědí (IUD) je nejvyšší výskyt infekčního onemocnění v oblasti pánve během prvního měsíce po zavedení a později se snižuje.

Mezi známé rizikové faktory zánětlivého onemocnění pánve patří sexuální promiskuita, častý sexuální styk a mladý věk. Zánětlivé onemocnění pánve mohou mít závažné důsledky, protože mohou poškodit fertilitu a zvýšit riziko vzniku mimoděložního těhotenství. Stejně jako u jiných gynekologických nebo chirurgických výkonů může dojít po zavedení IUS k závažné infekci nebo sepsi (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A), ale stává se to velmi vzácně.

U žen používajících přípravky Levosert SHI, u kterých se objeví příznaky a známky naznačující zánětlivé onemocnění pánve, je indikováno bakteriologické vyšetření a je doporučeno monitorování i diskretních symptomů, a je třeba nasadit vhodnou antibiotickou léčbu. Není třeba Levosert SHI vyjmát,

ledaže by příznaky nezačaly ustupovat do 72 hodin, nebo si žena přála Levosert SHI vyjmout. Pokud žena trpí rekurentní endometritidou nebo rekurentními infekcemi v oblasti pánve nebo pokud je akutní infekce závažná, je třeba přípravek Levosert SHI odstranit.

Komplikace vedoucí k selhání

Expulze tělíska

V klinických studiích s přípravkem Levosert SHI v indikaci antikoncepce byl výskyt expulze nízký (<4% zavedení) a ve stejném rozsahu, jaký byl hlášen u jiných intrauterinních inzertů a intrauterinních systémů. K příznakům částečné nebo úplné expulze přípravku Levosert SHI patří krvácení nebo bolest. Systém však může být z děložní dutiny vypuzen, aniž by si toho žena všimla, což vede ke ztrátě antikoncepční ochrany. Jelikož Levosert SHI snižuje intenzitu menstruačního krvácení, zesílené krvácení může svědčit o expulzi.

Riziko expulze se zvyšuje u:

- žen s anamnézou silného menstruačního krvácení (včetně žen, které používají Levosert SHI k léčbě silného menstruačního krvácení)
- žen s vyšším než normálním BMI v době zavedení; riziko se postupně zvyšuje se zvyšujícím se BMI.

Žena má být poučena o možných známkách expulze a o tom, jak kontrolovat vlákna přípravku Levosert SHI a že je třeba kontaktovat svého ošetřujícího lékaře, pokud vlákna nenahmatá. Dokud nebude potvrzena poloha přípravku Levosert SHI, má být používána bariérová antikoncepce (například kondom).

I částečná expulze systému může snížit účinnost přípravku Levosert SHI.

Částečně vypuzený Levosert SHI musí být odstraněn. Nový systém může být zaveden v okamžiku vyjmutí, jakmile je vyloučeno těhotenství.

Ztracená vlákna

Jestliže kontrolní vlákna nejsou při následném vyšetření viditelná, je třeba nejprve vyloučit možnost těhotenství. Vlákna mohou být vtažena do dělohy nebo do cervikálního kanálu a mohou se znovu objevit během další menstruace. Pokud se vlákna nenajdou, je možné, že byla odtržena, že IUS byl vypuzen nebo vzácně že IUS je mimo dělohu poté, co ji perforoval. Stanovení polohy IUS se provádí ultrazvukem a mezitím je třeba doporučit alternativní antikoncepci. Pokud není možné ultrazvukem IUS lokalizovat a nejsou známky jeho vypuzení, je třeba provést rentgenové vyšetření břicha pro vyloučení extrauterinní lokalizace IUS.

Nepravidelnosti krvácení

Nepravidelné krvácení

S přípravkem Levosert SHI je obvykle dosaženo během 3 až 6 měsíců léčby významného snížení ztráty krve menstruací. Silnější menstruace nebo neočekávané krvácení může naznačovat expulzi IUS. Pokud menoragie přetrvává, je třeba ženu opět vyšetřit. Je třeba zkontrolovat dutinu děložní pomocí ultrazvuku. Je třeba také zvážit potřebu endometriální biopsie.

Riziko u premenopauzálních žen

Protože se během prvních měsíců léčby může objevit u premenopauzálních žen nepravidelné krvácení/špinění, doporučuje se před zavedením přípravku Levosert SHI vyloučit patologii endometria.

Kdy je třeba u žen ve fertilním věku zvážit možnost těhotenství: Pokud se menstruace nedostaví do 6 týdnů od začátku předchozí menstruace, je třeba zvážit, zda nedošlo k otěhotnění. Opakovaný těhotenský test není nutný u pacientek s amenoreou, pokud pro těhotenství nesvědčí další symptomy. U žen ve fertilním věku se postupně u přibližně 20 % uživatelék rozvíjí oligomenorea a/nebo amenorea. Podrobnosti o míře amenorey viz bod 5.1.

Posouzení léčby menoragie: S přípravkem Levosert SHI je obvykle dosaženo během 3 až 6 měsíců léčby významného snížení ztráty krve menstruací. Pokud není v tomto časovém horizontu dosaženo významné redukce ztráty krve, je třeba vzít v úvahu alternativní způsoby léčby.

Ostatní rizika během používání

Mimoděložní těhotenství

Absolutní riziko vzniku mimoděložního těhotenství u uživatelé IUS s levonorgestrellem je nízké. Nicméně pokud žena otěhotní s přípravkem Levosert SHI *in situ*, pravděpodobnost výskytu mimoděložního těhotenství se zvyšuje. Jestliže se vyskytne bolest v podbřišku, má se vzít v úvahu možnost mimoděložního těhotenství, zvláště pokud se zároveň nedostaví menstruace nebo pokud žena s amenoreou začne krvácet.

V provedené klinické studii byl celkový výskyt mimoděložního těhotenství u přípravku Levosert SHI přibližně 0,12 na 100 žen za rok. Ženy, které uvažují o zvedení přípravku Levosert SHI, je třeba poučit o známkách, příznacích a rizicích mimoděložního těhotenství. U žen, které otěhotněly během používání přípravku Levosert SHI, je třeba zvážit a zhodnotit možnost vzniku mimoděložního těhotenství. U žen, které mají v anamnéze mimoděložní těhotenství, chirurgický výkon na vejcovodech nebo infekci v oblasti pánve, je zvýšené riziko vzniku mimoděložního těhotenství. Riziko vzniku mimoděložního těhotenství u žen, které mají mimoděložní těhotenství a používání přípravku Levosert SHI v anamnéze, není známo. Mimoděložní těhotenství si může vyžádat chirurgický zákrok a může vést ke ztrátě fertility.

Ovariální cysty

U žen ve fertilním věku zůstává obvykle zachován ovulační cyklus s rupturou folikulů. Atrezie folikulu je někdy opožděná a folikulogeneze pokračuje. Tyto zvětšené folikuly nelze klinicky odlišit od ovariálních cyst. Ve většině případů jsou asymptomatické, některé mohou být spojeny s bolestí v oblasti pánve a dyspareunií.

V klinické studii s přípravkem Levosert SHI, do které bylo zařazeno 280 žen se silným menstruačním krvácením, z nichž 141 používalo přípravek Levosert SHI, byla během 12 měsíců zavedení hlášena ovariální cysta (symptomatická a asymptomatická) u 9,9 % patientek. V klinické studii s přípravkem Levosert SHI, do které bylo zařazeno 1 751 subjektů, se vyskytla symptomatická ovariální cysta přibližně u 4,7 % subjektů používajících přípravek Levosert SHI více než 8 let a 0,3 % subjektů z důvodu ovariálních cysty ukončilo používání přípravku Levosert SHI.

Ve většině případů ovariální cysty spontánně zmizí během dvou až tří měsíců. Pokud se tak nestane, doporučuje se pokračovat v kontrole ultrazvukem a učinit další diagnostická/terapeutická opatření. Vzácně může být nezbytné provést chirurgický výkon.

Psychiatrické poruchy

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Karcinom prsu

Riziko u premenopauzálních žen

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv, a to hlavně u přípravků s obsahem kombinace estrogen-progestogen. Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let od ukončení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelé kombinovaných perorálních kontraceptiv je nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu.

Riziko u žen užívajících kontraceptiva obsahující pouze progestogen (antikoncepční tablety obsahující jen progestogen, implantáty a injekční přípravky), včetně přípravku Levosert SHI, je možná podobného rozsahu jako riziko spojené s kombinovanými perorálními kontraceptivy. Nicméně u přípravků

obsahujících jen progestogen je průkaz založen na mnohem menší populaci uživatelů, a tak je méně přesvědčivý než u kombinovaných perorálních kontraceptiv.

Obecná informace

Glukózová tolerance

Levonorgestrel v nízkých dávkách může ovlivnit glukózovou toleranci a u diabetiček používajících přípravek Levosert SHI je třeba sledovat koncentraci glukózy v krvi.

Bezpečnostní opatření při odstranění

Použití nadměrné síly/ostrých nástrojů při odstraňování může způsobit poškození systému dodávajícího léčivo. Po vyjmutí přípravku Levosert SHI je proto třeba celistvost systému zkontrolovat, aby bylo zajištěno, že je zcela odstraněn.

Raménka přípravku Levosert SHI, ve tvaru T, obsahují síran barnatý, takže je lze zobrazit na rentgenu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, měly by být prověřeny údaje o preskripci současně užívaných léčivých přípravků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Levosert SHI

Interakce mohou nastat u léčiv, která indukují nebo inhibují mikrozomální enzymy, což může vést ke zvýšení nebo snížení clearance pohlavních hormonů.

Látky zvyšující clearance levonorgestrelu, např.:

Fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a možná také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různými účinky na clearance levonorgestrelu:

Při současném podávání s pohlavními hormony může mnoho inhibitorů proteázy HIV/HCV a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci progestinu.

Látky, které snižují clearance levonorgestrelu (enzymové inhibitory), např.:

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plazmatickou koncentraci progestinu.

Vliv těchto léků na účinnost přípravku Levosert SHI není znám, ale není považován za velmi důležitý z důvodu lokálního mechanismu účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Levosert SHI v těhotenství nebo při podezření na těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud žena otěhotní s přípravkem Levosert SHI *in situ* (viz bod 5), je třeba vyloučit mimoděložní těhotenství (viz bod 4.4) a systém musí být co nejdříve odstraněn, protože je zde zvýšené riziko, že těhotenství bude komplikované (potrat, předčasný porod, infekce a sepse). Odstranění přípravku Levosert SHI nebo sondáž dělohy mohou také vyvolat spontánní potrat. Pokud nelze tyto postupy uskutečnit nebo pokud si žena přeje, aby těhotenství pokračovalo, je třeba ženu o těchto rizicích informovat a následně je třeba toto těhotenství pečlivě sledovat. Ženu je třeba poučit, aby hlásila všechny symptomy, které by mohly znamenat komplikace těhotenství, jako je křečovitá bolest břicha s horečkou.

Lokální expozice levonorgestrelu

Navíc nelze vyloučit zvýšené riziko virilizačních účinků na plod ženského pohlaví vzhledem k intrauterinní expozici levonorgestrelu. Byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií u plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným IUS obsahujícím levonorgestrel.

Kojení

Levonorgestrel při použití IUS s levonorgestrem je vylučován ve velmi malých množstvích do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že není očekáváno žádné riziko pro dítě, kojení může během používání přípravku Levosert SHI pokračovat.

Vzácně bylo u žen používajících IUS s levonorgestrem v období kojení hlášeno děložní krvácení.

Fertilita

Používání IUS s levonorgestrem nemění po odstranění IUS fertilitu ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Levosert SHI nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po vyjmutí přípravku Levosert SHI se fertilita vrací k normě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou mnohem častější během prvních měsíců po zavedení a s délkou používání klesají.

Velmi častými nežádoucími účinky (vyskytují se u více než 10 % uživatelů) jsou děložní/vaginální krvácení včetně špinění, oligomenorea, amenorea (viz bod 5.1) a benigní ovariální cysty.

Frekvence výskytu benigních ovariálních cyst závisí na použité diagnostické metodě, v klinických studiích byly diagnostikovány zvětšené folikuly u 12 % subjektů používajících IUS s levonorgestrem. Většina folikulů byla asymptomatická a vymizela během 3 měsíců.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence výskytu jsou založeny na údajích z klinických studií.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	velmi časté: ≥1/10	časté: ≥1/100 až <1/10	méně časté: ≥1/1 000 až <1/100	vzácné: ≥1/10 000 až <1/1 000
Infekce a infestace	vaginální bakteriální infekce, vulvovaginální mykotické infekce			
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita včetně vyrážky, kopřivky a angioedému
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada,		

Třídy orgánových systémů		Nežádoucí účinky		
		nervozita, snížení libida		
Poruchy nervového systému		bolest hlavy, migréna, presynkopa	synkopa	
Cévní poruchy		závrať		
Gastrointestinální poruchy		bolest/diskomfort břicha, nauzea, abdominální distenze, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	akné		alopecie, hirsutismus, pruritus, ekzém, chloasma/kožní hyperpigmentace	vyrážka, kopřívka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest zad		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím			ektopické těhotenství	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	děložní/vaginální krvácení včetně špinění, oligomenorea, amenorea, benigní ovariální cysty	pánevní bolest, dysmenorea, vaginální výtok, vulvovaginitida, citlivost prsů, bolest prsů, dyspareunie, spasmus dělohy	perforace dělohy* zánětlivé onemocnění pánve, endometritida, cervicitida, Papanicolaův stěr normální, třída II	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest v místě aplikace krvácení při zavádění	vypuzení intrauterinního kontracepčního systému	edém	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti		

* Tato frekvence je založena na rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervenční kohortové studii u uživatelů IUS/IUD, která ukázala, že zavedení v období kojení a do 36 týdnů po porodu jsou nezávislé rizikové faktory pro perforaci (viz bod 4.4.).

Infekce a infestace

Po zavedení IUS byly hlášeny případy sepse (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A) (viz bod 4.4).

Stavy v těhotenství, šestinedělí a perinatálním období

Pokud žena otěhotní se zavedeným přípravkem Levosert SHI, relativní riziko mimoděložního těhotenství je zvýšeno (viz body 4.4 a 4.6).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

U uživatelů IUS s levonorgestrem byly hlášeny případy rakoviny prsu (frekvence není známa, viz bod 4.4).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti se zaváděním nebo vyjímáním přípravku Levosert SHI: bolest, krvácení, vazovagální reakce související se zaváděním se závratí nebo synkopou (viz bod 4.4). Zavádění přípravku může u pacientek s epilepsií vyvolat epileptický záchvat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Neuplatňuje se.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nitroděložní kontraceptiva, plastové IUD s progestogenem,

ATC kód: G02BA03

Levonorgestrel je progestogen, který je používán v gynekologii různými způsoby: jako progestogenní část perorálních kontraceptiv, v hormonální substituční léčbě a samostatně jako kontraceptivum v „minipilulkách“ (perorální antikoncepční tablety obsahující jen progestogen) a v podkožních implantátech. Levonorgestrel může být také podáván přímo do dutiny děložní formou IUS. To umožňuje velmi nízké denní dávky, protože hormon je uvolňován přímo do cílového orgánu.

Kontracepční mechanismus účinku IUS s obsahem levonorgestrelu je založen hlavně na hormonálních účincích vyvolávajících následující změny:

- Prevence proliferace endometria
- Zahuštění cervikálního hlenu, které brání průniku spermií
- U některých žen suprese ovulace.

Očekává se i malý kontracepční přínos daný samotnou přítomností systému v děloze.

Klinická účinnost

Studie antikoncepce

Při zavedení dle pokynů pro zavádění poskytuje přípravek Levosert SHI antikoncepční ochranu. Antikoncepční účinnost přípravku Levosert SHI byla sledována v rozsáhlé klinické studii. Kumulativní četnost těhotenství vypočítaná jako Pearl Index (PI) u žen ve věku 16 až 35 let včetně byla na konci 1. roku 0,15 (95 % CI: 0,02; 0,55) a na konci 8. roku 0,18 (95 % CI: 0,09; 0,33). Na konci prvního roku mělo 19 % pacientek, které používaly přípravek Levosert SHI, amenoreu, na konci druhého roku používání 27 %, na konci třetího roku používání 36 %, na konci čtvrtého roku používání 37 %, na konci pátého roku používání 40 % a na konci šestého roku používání 40 %, na konci sedmého roku používání 39 % a na konci osmého roku používání 39 %.

Pravděpodobným mechanismem účinku IUS s levonorgestrem u idiopatické menoragie vedoucím ke snížení krevních ztrát je prevence proliferace endometria.

Silné menstruační krvácení

V klinické studii u žen se silným menstruačním krvácením (≥ 80 ml za menstruační cyklus) bylo během 3 až 6 měsíců léčby dosaženo u přípravku Levosert SHI významného snížení ztráty menstruační krve. Objem menstruačního krvácení se na konci 3měsíčního používání snížil pod 80 ml/den. Účinek

přetrvával po dobu trvání studie (12 měsíců) a během prodloužené fáze (36 měsíců). Silné menstruační krvácení způsobené submukózními myomy může reagovat méně příznivě. Snížení krvácení podporuje u pacientek se silným menstruačním krvácením zvýšení krevního hemoglobinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Počáteční rychlost uvolňování levonorgestrelu z přípravku Levosert SHI *in vivo* 20,4 mikrogramů/den se snižuje během prvního roku na 17,7 mikrogramů/den a během osmého roku na 6,5 mikrogramů/den. Levonorgestrel se uvolňuje přímo do dutiny děložní s nízkými plasmatickými koncentracemi (252 ± 123 pg/ml 7 dní po zavedení a 88 ± 37 pg/ml po osmi letech), což vede jen k minimálním systémovým účinkům.

Farmakokinetika samotného levonorgestrelu byla důkladně zkoumána a popsána v literatuře. Za nejlepší odhad poločasů může být považována hodnota 20 hodin, ačkoli některé studie uvádějí hodnoty krátké, jako je 9 hodin, a jiné dlouhé, jako je 80 hodin. Dalším důležitým zjištěním, ačkoli je v souladu se zkušeností s jinými systémovými steroidy, jsou významné rozdíly v rychlosti metabolické clearance mezi jednotlivci, i při podání intravenózní cestou. Levonorgestrel se ve velké míře váže na proteiny (hlavně na pohlavní hormony vázající globulin [SHBG]) a je ve velké míře metabolizovaný na velké množství inaktivních metabolitů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická hodnocení bezpečnosti, založená na studiích farmakologické bezpečnosti, farmakokinetiky, toxicity, genotoxicity a studiích kancerogenního potenciálu levonorgestrelu neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Levonorgestrel je dobře známý progestogen s antiestrogenní aktivitou. Bezpečnostní profil při systémové aplikaci je spolehlivě doložen. Studie na opicích, jimž bylo na 9 až 12 měsíců zavedeno tělísko s levonorgestrem, potvrdila místní farmakologický účinek s dobrou lokální tolerancí a nepopsala žádné známky systémové toxicity. U králíků po nitroděložní aplikaci levonorgestrelu nebyla popsána žádná embryotoxicita. Bezpečnost elastomeru tvořícího rezervoár hormonu, polyethylenového materiálu přípravku a kombinace elastomeru a levonorgestrelu byla testována z hlediska genetické toxikologie ve standardních testovacích systémech *in vitro* i *in vivo*. Biokompatibilita byla testována na myších, potkanech, morčatech a králících a v *in vitro* testu. V žádném případě nebyla prokázána bioinkompatibilita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zásobník z dimetikonu (PDMS) (dimetikon, tetrapropoxysilan, oktoát cínatý)

Membrána z dimetikonu (PDMS)

Raménka tělíska ve tvaru T z polyethylenu nízké hustoty s 20-24 % síranu barnatého

Polypropylenové vlákno obarvené měďnatou ftalocyaninovou modří

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte zatavenou vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Intrauterinní inzert Levosert SHI a zavaděč jsou zabaleny do bezbarvé plastové za tepla tvarované vložky s odlupovací HDPE folií. Sterilní vložka je zabalená v krabičce spolu s příbalovou informací a připomínkovou kartou pacientky.

Velikosti balení:

Jeden intrauterinní inzert se zavaděčem.

Vícečetné balení obsahující pět balení po jednom intrauterinním inzertu se zavaděčem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Technika zavádění se liší od jiných intrauterinních inzertů, je třeba se věnovat nacvičení správné techniky zavádění. Speciální instrukce pro zavádění jsou uloženy v balení.

Přípravek Levosert SHI je dodáván ve sterilním balení, které nemá být otevřeno, dokud to zavádění nevyžaduje. S každým systémem je třeba zacházet asepticky. Po zavedení přípravku Levosert SHI má být zavaděč znehodnocen.

Pokud je uzávěr sterilního obalu poškozen, je třeba systém zlikvidovat v souladu s místními požadavky pro zacházení s nebezpečným odpadem. Stejně tak je třeba zlikvidovat zavaděč přípravku Levosert SHI. S vnějším papírovým obalem a vnitřní vložkou s odlupovací folií je možné zacházet jako s domácím odpadem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/284/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2024