

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130077
Разрешение №	64869 / 11-03-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левосерт 20 микрограма/24 часа вътрематочна лекарстводоставяща система
Levosert 20 micrograms/24 hours Intrauterine Delivery System

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е левоноргестрел (*levonorgestrel* - LNG).

Вътрематочната лекарстводоставяща система съдържа 52 mg левоноргестрел. Първоначалната скорост на отделяне на левоноргестрел е приблизително 20 микрограма на ден. Тази скорост прогресивно намалява до приблизително 6,5 микрограма на ден след 8 години. Средната *in vivo* скорост на освобождаване на LNG е приблизително 13,5 микрограма на ден за период от 8 години.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вътрематочна лекарстводоставяща система (IUS).

Продуктът е съставен от въвеждащо устройство и левоноргестрел IUS, която е поставена в горната част на въвеждащото устройство. Въвеждащото устройство се състои от тръба, бутало, фланец, тяло и плъзгач. Системата се състои от бяло или почти бяло ядро от еластомер, съдържащ хормон, което е закрепено към Т-образно тяло и е покрито с непрозрачна тръба, която регулира отделянето на левоноргестрел. Т-образното тяло е със спирала в края на вертикалното рамо и две хоризонтални рамена в другия. Към спиралата са прикрепени нишки за отстраняване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция.

Лечение на обилно менструално кървене. Левосерт може да бъде особено полезен при жени с обилно менструално кървене, при които е необходима (обратима) контрацепция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Левосерт се поставя в маточната кухина и е ефективен осем години при показание контрацепция и пет години за показание обилно менструално кървене. За контрацепция отстранете Левосерт до края на осмата година и заменете след отстраняването с нова система Левосерт, ако желаете употребата да продължи без прекъсване. В случай на незабавно прилагане, не е необходима допълнителна защита. При показание обилно менструално кървене Левосерт се заменя до края на



петата година. Ако симптомите не се проявят отново след 5 години на използване, може да се обмисли необходимостта от продължаване на употребата. Да се отстрани или замени най-късно след 8 години.

Поставяне

Настоятелно се препоръчва Левосерт да се поставя само от медицински специалисти с опит в поставянето на IUS и/или са преминали обучение по процедура за поставяне на Левосерт.

Пациентката трябва внимателно да бъде прегледан преди поставяне, за да се установи дали има противопоказания за поставяне на IUS. Трябва да се изключи бременност преди поставяне. Трябва да се има предвид възможността за овулация и зачеване преди употребата на този продукт. Левосерт не е за употреба като контрацептив след полов акт (вж. точка 4.3 и точка 4.4 в Медицински преглед).

Контрацепция и обилно менструално кървене

Таблица 14. Кога да се постави Левосерт при жени във фертилна възраст

Започване на употреба на Левосерт	- Левосерт трябва да се постави в маточната кухина до 7 дни след започване на менструацията. В този случай Левосерт осигурява контрацептивна защита веднага след поставянето и не е необходима допълнителна контрацепция. - Ако не е възможно да се постави в рамките на 7 дни след започване на менструацията или жената няма редовен цикъл, Левосерт може да се постави по всяко време по време на менструалния цикъл, като медицинският специалист трябва надеждно да изключи възможна бременност преди поставянето. Въпреки това, в този случай незабавната защита от забременяване след поставяне на системата не е надеждна. Затова трябва да се използва бариерен метод за предпазване от бременност или пациентката трябва да се въздържа от полов акт през следващите 7 дни, за да се предотврати бременност.
Поставяне след раждане	В допълнение към инструкциите по-горе (Започване на употреба на Левосерт): Поставянето след раждане трябва да се отложи до пълно обратно развитие на матката, което означава, че поставянето не може да стане по-рано от 6 седмици след раждане. Ако обратното развитие на матката е значително забавено, трябва да се обмисли да се изчака до 12 седмици след раждането.
Поставяне след аборт през първия триместър от бременността	Левосерт може да бъде поставен веднага след аборт през първия триместър от бременността. В този случай не е необходима допълнителна контрацепция.
Смяна на Левосерт	Левосерт може да се замени с нова система по всяко време на менструалния цикъл. В този случай не е необходима допълнителна контрацепция.
Преминаване от друг контрацептивен метод (напр. комбинирани хормонални	- Левосерт може да се постави веднага, ако е сигурно, че жената не е бременна. - Необходимост от допълнителна контрацепция: Ако са



контрацептиви, имплант)	изминали повече от 7 дни след започване на менструалното кървене, жената трябва да се въздържа от полов акт или да използва допълнителна контрацептивна защита през следващите 7 дни.
-------------------------	---

В случай на трудно поставяне и/или необичайно силна болка или кървене по време на или след поставяне на системата, трябва да се има предвид перфорация и да се предприемат подходящи мерки като физически и ехографски преглед.

Жената трябва да се прегледа след 4 до 6 седмици след поставянето, за да се проверят нишките и да се провери дали системата е в правилна позиция. Само физически преглед (включително проверка на нишките) може да не е достатъчен за изключване на частична перфорация.

Отстраняване/заместване

Левосерт се отстранява чрез внимателно изтегляне на нишките с форцепс. Ако нишките не се виждат и системата е открита в маточната кухина при ехографски преглед, системата може да се извади с помощта на тесен форцепс. Това може да изисква дилатация на канала на маточната шийка или хирургична интервенция. След отстраняването на Левосерт, системата трябва да се провери, за да е сигурно, че е цяла.

Има съобщения за единични случаи на трудно отстраняване на устройството, при които хормоналният цилиндър се е приплъзнал над хоризонталните рамена и те са се скрили вътре в цилиндъра. При такава ситуация не е необходима допълнителна интервенция след като се определи веднъж целостта на IUS. Топчетата на хоризонталните рамена обикновено предпазват цилиндъра да се отдели изцяло от Т-образното тяло.

Продължаване на контрацепцията след отстраняване на системата

- Ако жената желае да продължи със същия метод, може да се постави нова система веднага след отстраняването на текущата система.
- Ако жената не желае да продължи да използва същия метод, но не желае да забременява, отстраняването трябва да стане в рамките на 7 дни след започване на менструацията, ако жената има редовна менструация. Ако системата бъде отстранена през друго време от цикъла или жената няма редовна менструация и е имала полов акт в рамките на една седмица, то съществува риск от забременяване. За да се осигури продължаване на контрацептивната защита, трябва да се използва бариерен метод на контрацепция (като презервативи) поне 7 дни преди отстраняване на системата. След отстраняването трябва веднага да се започне нов метод на контрацепция (следвайте инструкциите за употреба на новия контрацептивен метод).

Специални популации

Педиатрична популация

Левосерт не е проучен при пациентки под 16-годишна възраст. Левосерт не трябва да се използва преди менархе.

Пациенти в старческа възраст

Няма индикация за употреба на Левосерт при жени в постменопауза.



Чернодробно увреждане

Левосерт е противопоказан при пациентки с тумор на черния дроб или друго остро или тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Левосерт не е проучван при жени с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Да се постави от медицински специалист при използване на асептична техника.

Левосерт се предлага в стерилна опаковка, която не трябва да се отваря преди поставянето на системата. Не стерилизирайте повторно. Само за еднократно приложение. При работа с отворен продукт трябва да се спазват асептичните предпазни мерки. Ако стерилната опаковка е нарушена, продуктът трябва да се изхвърли (вж. точка 6.6 относно инструкции за изхвърляне). Не използвайте, ако вътрешната опаковка е повредена или отворена. Не поставяйте тази система след срока на годност, отбелязан върху кутията и сашето след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Левосерт се доставя с карта за напомняне на пациента в кутията. Попълнете картата за напомняне на пациента и я дайте на пациентката след поставяне на системата.

Подготовка за поставяне

- Прегледайте пациентката, за да изключите противопоказания за поставяне на Левосерт (вж. точка 4.3 и 4.4 в Медицински преглед).
- Поставете спекулум, вижте шийката на матката и после промийте шийката на матката и вагината с подходящ антисептичен разтвор.
- Ако е необходимо, потърсете помощта на асистент.
- Хванете предния ръб на шийката на матката с тенакулум или друг форцепс, за да стабилизирате матката. Ако матката е обърната назад, може да е по-подходящо да хванете задната част на шийката на матката. Може леко да издърпате форцепса, за да изправите цервикалния канал. Форцепсът трябва да остане в позиция и внимателно да се поддържа изтегляне на шийката на матката по време на процедурата за поставяне.
- Прокарайте маточен ехограф през цервикалния канал до фундуса, за да измерите дълбочината на матката. Ако дълбочината на матката е $< 5,5$ cm прекратете процедурата. Потвърдете посоката на матката и изключете всяка възможност за вътрематочни аномалии (напр. преграда, субмукозна фиброза) или поставен преди вътрематочен контрацептив, който не е бил отстранен. Ако има съпротивление, обмислете дилатиране на канала. Ако е необходимо разширяване на канала, обмислете употребата на аналгетици и/или парацервикален блок.

Левосерт се поставя в маточната кухина с помощта на въвеждащото устройство, като внимателно се следват инструкциите за поставяне, предоставени в картонената кутия на Левосерт IUS.

4.3 Противопоказания

- Известна или подозирана бременност;
- Съществуващо или повтарящо се възпаление на таза;
- Инфекция на долния генитален тракт;



- Следродилна ендометриоза;
- Аборт през последните три месеца, усложнен с инфекция;
- Цервицит, дисплазия на маточната шийка;
- Подозирано или потвърдено злокачествено заболяване на матката или маточната шийка;
- Тумор на черния дроб или друго остро или тежко чернодробно заболяване;
- Вродени или придобити аномалии на матката, включително фиброми, ако те нарушават маточната кухина;
- Необичайно маточно кръвотечение с неизяснен произход;
- Състояния, свързани с повишена възприемчивост към инфекции;
- Съществуващи или подозирани хормон-зависими тумори като рак на гърдата (вж. точка 4.4);
- Остри злокачествени заболявания, които засягат кръвта, или левкемия, освен когато пациентката е в ремисия;
- Трофобластно заболяване, прекарано наскоро, когато hCG нивата са още повишени;
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Медицински преглед

Трябва да се снее пълна лична и семейна анамнеза преди поставяне на системата. При физическия преглед трябва да се вземат предвид противопоказанията и специалните предупреждения при употреба на продукта. Трябва да бъдат измерени пулса и кръвното налягане, както и да се извърши преглед на таза, за да се определи ориентацията на матката. Преди поставяне на системата трябва да се изключи бременност, а при наличие на генитална инфекция, тя трябва успешно да бъде излекувана. Жените трябва да бъдат информирани, че Левосерт не предпазва от ХИВ (СПИН) и други болести, предавани по полов път (моля, направете справка в точката по-долу за инфекции на таза).

Пациентката трябва да се изследва повторно 4 до 6 седмици след поставянето на системата, за да се проверят нишките и дали системата е в правилна позиция. Допълнителни прегледи трябва да се извършат, ако е клинично показано, като изследването трябва да е индивидуално за всяка жена, а не рутинно.

Жените трябва да бъдат насърчени да се изследват за рак на маточната шийка и гърдите, подходящи за тяхната възраст.

Левосерт не се използва като контрацепция след полов акт.

Състояния, при които Левосерт трябва да се използва с внимание

Левосерт трябва да се използва с повишено внимание след консултация със специалист, както и трябва да се обмисли отстраняване на системата, ако някое от следните условия е налице или възникне за първи път по време на лечението:

- Мигрена, фокална мигрена с асиметрична загуба на зрението или други симптоми на преходна церебрална исхемия
- Необичайно тежко или необичайно често главоболие
- Жълтеница
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Злокачествени заболявания, които засягат кръвта или левкемия в ремисия
- Прилагане на продължителна кортикостероидна терапия



- Анамнеза за симптоматични функционални кисти на яйчниците
- Активно или предишно тежко артериално заболяване, като инсулт или инфаркт на миокарда
- Сериозни или множество рискови фактори за артериално заболяване
- Тромботично артериално заболяване или друго настоящо емболично заболяване
- Остър венозен тромбоемболизъм.

Левосерт може да се използва с повишено внимание при жени със застойно сърдечно заболяване или заболяване на сърдечните клапи с риск от инфекциозен ендокардит.

Нередовното менструално кървене може да маскира симптомите и признаците на ендометриална полипоза или рак, като в тези случаи трябва да се имат предвид съответни диагностични мерки.

По правило жените, използващи Левосерт, трябва да бъдат насърчавани да спрат тютюнопушенето.

Специални предупреждения и предпазни мерки при поставяне/отстраняване

Обща информация: Поставянето или отстраняването на системата може да е свързано с болка и кървене. В случай на трудно поставяне и/или необичайно силна болка или кървене по време или след поставяне на системата, трябва се извърши физически и ехографски преглед веднага след поставяне на устройството, за да се изключи перфорация на тялото на матката или шийката (вж. също „Перфорация“).

Процедурата може да доведе до припадък, като вазовагална реакция или гърчове при пациентки с епилепсия. Ако се наблюдават ранни признаци за вазовагална атака, поставянето трябва се прекъсне или системата да се отстрани. Жената трябва да се постави в легнало положение по гръб, главата ѝ да бъде поставена по-ниско и ако е необходимо краката ѝ да бъдат повдигнати във вертикална позиция, за да се възстанови мозъчния кръвоток. Трябва да се освободят и поддържат свободни дихателните пътища. Персистентната брадикардия може да бъде овладяна с интравенозен атропин. Ако има кислород, той може да се приложи.

Перфорация: По време на поставянето най-често може да се перфорира тялото на матката или шийката, въпреки че това може да бъде установено едва по-късно. Това може да бъде свързано със силна болка и продължително кървене. Ако има подозрение за перфорация, системата трябва да се отстрани възможно най-скоро; може да се наложи хирургична намеса.

Честотата на перфорация по време на поставяне или след това на Левосерт в клиничното изпитване, при което са изключени жени, които кърмят, е била 0,1%.

В голямо проспективно сравнително неинтервентно кохортно изпитване при потребители на други IUS/IUD (N = 61 448 жени), честотата на перфорация е била 1,3 (95% ДИ: 1,1 – 1,6) на 1 000 поставяния в цялата изследвана група; 1,4 (95% ДИ: 1,1 – 1,8) на 1 000 поставяния в групата на друго LNG-IUS и 1,1 (95% ДИ: 0,7 – 1,6) на 1000 поставяния в групата на IUD от мед. Проучването показва, че кърменето по време на поставянето, както и поставянето до 36 седмици след раждане са свързани с повишен риск от перфорация (вж. Таблица 2). Тези рискови фактори са независими от вида на поставеното IUS/IUD.

Таблица 2: Честотата на перфорация на 1 000 поставяния за цялата изследвана група, стратифицирана по време на кърмене и период от времето след раждане при поставяне (раждали жени).



	Кърмещи по време на поставянето	Некърмещи по време на поставянето
Поставяне $\leq$ 36 седмици след раждането	5,6 (95% ДИ 3,9-7,9; n=6047 поставяния)	1,7 (95% ДИ 0,8-3,1; n=5927 поставяния)
Поставяне $>$ 36 седмици след раждането	1,6 (95% ДИ 0,0-9,1; n=608 поставяния)	0,7 (95% ДИ 0,5-1,1; n=41,910 поставяния)

Периодът на наблюдение на тази подгрупа в това изследване е увеличен на 5 години (n=39009 жени с поставено друго LNG-IUS или IUD от мед, като при 73% от тези жени е имало информация за пълния период на проследяване от 5 години), като честотата на перфорация, определена по всяко време през целия 5-годишен период, е била 2,0 (95% ДИ: 1,6–2,5) на 1000 поставяния. Кърменето по време на поставяне или поставяне до 36 седмици след раждането са потвърдени също като рискови фактори в тази подгрупа и са проследени за 5 години.

Рискът от перфорация може да е увеличен при поставяне след раждане (вж. точка 4.2), при кърмещи жени и при жени с фиксирана ретроверсно разположена матка. Повторният преглед след поставяне трябва да следва указанията, дадени в точка „Медицински преглед/консултация“ по-горе, които могат да бъдат адаптирани, както е клинично показано при жени с рискови фактори за перфорация.

Инфекция на таза: При потребителите на медни вътрематочни системи (IUDs), най-високата честота на инфекция на таза е през първия месец след поставянето като рискът после намалява. Известни рискови фактори за възпалително заболяване на таза са многобройните сексуални партньори, чести полови сношения и младата възраст. Инфекцията на таза може да доведе до сериозни последствия като намален фертилитет и повишен риск от извънматочна бременност. Както и при другите гинекологични или хирургични процедури, след поставяне на IUS може да възникне тежка инфекция или сепсис (включително сепсис, причинен от стрептококи от група A), въпреки че това е изключително рядко.

При жени, използващи Левосерт, които имат симптоми и признаци, предполагащи инфекция на таза, се препоръчват бактериологични изследвания и наблюдение дори и при отделни симптоми и може да се започне прилагане на подходящи антибиотици. Не е необходимо отстраняването на Левосерт, освен ако симптомите не изчезнат след 72 часа или ако жената пожелае отстраняването на Левосерт. Левосерт трябва да се отстрани, ако жената има повтаряща се ендометриоза или инфекция на таза, или при тежка остра инфекция.

Усложнения, водещи до неуспех

Изхвърляне: В рамките на клиничните проучвания с Левосерт за показанието контрацепция честотата на изхвърляне на вътрематочната лекарстводоставяща система е ниска (<4% от поставените) и в същите граници, както съобщаваните за други ВМС. Симптоми на частично или пълно изхвърляне на Левосерт могат да са кървене или болка. Въпреки това, системата може да бъде изхвърлена от маточната кухина без жената да забележи, което да доведе до загуба на контрацептивната защита. Тъй като Левосерт намалява менструалното кървене, засилването му може да е индикация за изхвърлянето ѝ.

Рискът от изхвърляне е повишен при



- Жени с анамнеза за тежко менструално кървене (включително жени, които използват Левосерт за лечение на тежко менструално кървене)
- Жени с по-висок индекс на телесната маса към момента на поставяне; този риск се увеличава постепенно с повишаване индекса на телесната маса.

Жените трябва да бъдат консултирани по отношение на възможните признаци на изхвърляне и как да проверяват нишките на Левосерт, и съветвани да се свържат с лекаря си, ако не могат да напипат нишките. Трябва да се използва бариерен метод за контрацепция (като презерватив) докато не се потвърди местоположението на Левосерт.

Частичното изхвърляне може да понижи ефикасността на Левосерт.

Частично изхвърленият Левосерт трябва да бъде отстранен. В момента на отстраняване може да се постави нова система, при условие че е изключена бременност.

Липса на нишки: Ако нишките за отстраняване не се виждат при шийката при преглед, първо изключете бременност. Нишките може да са влезли в матката или канала на шийката и да се появят отново по време на следващия менструален период. Ако не бъдат открити нишките, те може да са се скъсали или системата да е била изхвърлена, като рядко устройството може да е извън матката след перфорация на матката. Трябва да се направи изследване с ехограф, за да се открие устройството, като трябва да се препоръча алтернативна контрацепция за този период. Ако при ехографското изследване не може да се открие устройството и няма доказателство за изхвърляне, трябва да се направи изследване с рентген на корема, за да се изключи изхвърлянето на устройството извън матката.

Нередовно кървене

Нередовно кървене: Левосерт обикновено води до значително намаляване загубата на менструална кръв след 3 до 6 месечно лечение. Увеличеното количество менструална кръв или необичайно кървене може да са индикация за изхвърляне на системата. Ако менорагията е постоянна, жената трябва да бъде прегледана отново. Трябва да се направи ехографско изследване на маточната кухина. Може да се обмисли и ендометриална биопсия.

Риск при жени пред менопауза

Тъй като необичайно кървене/зацапване може да възникне през първите месеци на лечение при жени пред менопауза, се препоръчва да бъде изключена ендометриална патология преди поставянето на Левосерт.

Кога да се провери за бременност при жени в детеродна възраст: Трябва да се има предвид възможност за бременност, ако липсва менструация 6 седмици след предишната и да се изключи възможност за изхвърлена система. Не е необходимо извършване на повторен тест за бременност при жени с аменорея, ако това не е показано поради други симптоми. При около 20% от потребителите постепенно се появява олигоменорея и/или аменорея при жени в детеродна възраст. Повече информация относно честотата на аменорея може да видите в точка 5.1.

Съвети при лечението на менорагия: Левосерт обикновено води до значително намаляване загубата на менструална кръв след 3 до 6 месечно лечение. Ако не бъде достигнато значително намаление на кръвозагубата през този период, трябва да се обсъди алтернативен метод на лечение.

Други рискове при употреба



Извънматочна бременност: Абсолютният риск за извънматочна бременност, при жени, употребяващи левоноргестрел IUS, е нисък. Въпреки това, ако жена забременее по време на употреба на Левосерт, вероятността за извънматочна бременност е по-висока. Трябва да се обмисли вероятността за извънматочна бременност при болка ниско в корема – особено, ако това е свързано с липса на менструация или ако жени с аменорея получат кървене.

При проведените клинични изпитвания общата честота на извънматочна бременност при използване на Левосерт е била приблизително 0,12 на 100 жени/годишно. Жените, приемащи Левосерт, трябва да бъдат консултирани за признаци, симптоми и рисковете от извънматочна бременност. Възможността за извънматочна бременност трябва да се има предвид и да се оцени при жени, които са забременели по време на използване на Левосерт.

Жени с анамнеза за извънматочна бременност, операция на яйчниците или инфекция на таза имат повишен риск за извънматочна бременност. Рискът от извънматочна бременност при жени с анамнеза за извънматочна бременност и употребата на Левосерт не е известен. Трябва да се обмисли вероятността за извънматочна бременност при болка ниско в корема, особено ако това е свързано с липса на менструация или ако жени с аменорея получат кървене. Извънматочната бременност може да наложи хирургична операция и може да доведе до безплодие.

Кисти на яйчниците: При жени във фертилна възраст обикновено се появяват овулаторни цикли с фоликуларна руптура. Понякога атрезията на фоликула може да се забави и фоликулогенезата да продължи. Тези уголемени фоликули не могат да бъдат разграничени клинично от киста на яйчниците. Повечето от тези фоликули са асимптоматични, въпреки че понякога могат да са придружени с болка в таза или болка при полов акт.

При клинични проучвания на Левосерт, в които са включени 280 жени с тежко менструално кървене, като 141 от тях са използвали Левосерт, при 9,9% от пациентките има съобщения за киста на яйчника (симптоматична или без симптоми) в рамките на 12 месеца след поставянето. При клинични изпитвания на Левосерт, в които са включени 1 751 жени, симптоматична киста на яйчника се е появила при приблизително 4,7% от жените, използващи Левосерт над 8 години, като 0,3% от жените са прекратили употребата на Левосерт.

В повечето случаи, кистите на яйчника изчезват спонтанно при две или тримесечно наблюдение. Ако кистите не изчезнат, се препоръчва продължаване на ехографското наблюдение и други диагностични/терапевтични мерки. В редки случаи може да се наложи хирургическа интервенция.

Психични нарушения: Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Рак на гърдата

Риск при жени пред менопауза

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск ($OR=1,24$) за установяване на рак на гърдата при жени, които използват комбинирани перорални контрацептиви (КОК), основно използващи естроген-прогестеронови продукти. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40-годишна възраст, увеличеният



брой на диагноза рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата.

Рискът от диагностициране на рак на гърдата при пациентки, използващи методи само с прогестерон (прогестеронови таблетки, импланти и инжекции), включително Левосерт, е приблизително в същата степен като рискът свързан с употребата на КОК. При самостоятелни прогестеронови продукти, доказателствата се основават на доста по-малка популация пациентки и следователно са по-малко убедителни от тези за КОК.

Обща информация

Глюкозен толеранс: Ниски дози левоноргестрел могат да окажат влияние на глюкозния толеранс и поради това при пациентки с диабет, използващи Левосерт, трябва да бъдат проследявани нивата на глюкоза в кръвта.

Т-рамката на Левосерт съдържа бариев сулфат, като така може да се види на рентген.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на прогестагените може да бъде засилен при едновременната употреба с вещества, за които е известно, че индуцират ензимите, метаболизиращи лекарствата, особено ензима цитохром Р450, като антиконвулсанти (напр. фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. гризеофулвин, рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). От друга страна, вещества за които е известно, че потискат ензимите, метаболизиращи лекарствата (напр. итраконазол, кетоконазол) могат да повишат серумните концентрации на левоноргестрел. Влиянието на тези лекарства върху контрацептивната ефикасност на Левосерт не е известно, но се счита, че не то не е от голямо значение, поради локалния механизъм на действие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Левосерт не трябва да се използва по време на бременност или при подозирана бременност. В случай на забременяване, докато се използва Левосерт (вж. точка 5), трябва да се изключи ектопична бременност (вж. точка 4.4) и системата трябва да бъде отстранена възможно най-скоро, тъй като съществува висок риск от усложнения по време на бременността (аборт, преждевременно раждане, инфекция и сепсис). Отстраняването на Левосерт или изследването на матката може също да предизвика спонтанен аборт. Ако тези процедури не са възможни или жената желае бременността, жената трябва да бъде информирана за тези рискове и съответно, такава бременност трябва да бъде внимателно проследявана. Жената трябва да бъде инструктирана да съобщава за всички симптоми, които предполагат усложнения на бременността, като спазматична болка в корема, придружена с треска.

Локално излагане на левоноргестрел

Освен това не може да се изключи повишен риск от вирилизиращи ефекти при женски фетуси, поради вътрематочната експозиция на левоноргестрел. Има изолирани случаи на маскулинизация на външните гениталии при женски фетуси след локална експозиция на левоноргестрел по време на бременност с поставена левоноргестрел-освобождаваща вътрематочна система.

Кърмене



Левоноргестрел, след употреба на левоноргестрел IUS, се екскретира в много малки количества в кърмата. Кърменето може да бъде продължено при употребата на Левосерт, тъй като не се очаква да има риск за детето. Рядко се съобщава за маточно кървене при жени, които използват левоноргестрел IUS по време на кърмене.

Фертилитет

Употребата на левоноргестрел IUS не оказва влияние на фертилитета на жените след отстраняването на IUS.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни Левосерт да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са по-чести през първите месеци след поставяне на системата и при по-продължителна употреба те отзвучават.

Много чести нежелани реакции (засягат повече от 10% от пациентите) включват маточно/вагинално кървотечение, включително зацапване, олигоменорея, аменорея (вж. точка 5.1) и доброкачествени кисти на яйчника.

Честотата на доброкачествените кисти на яйчника зависи от използваният метод за диагностициране, като при клиничните проучвания са диагностицирани уголемени фоликули при 12% от пациентките, използващи левоноргестрел IUS. Повечето фоликули са асимптоматични и изчезват след три месеца.

В таблицата по-долу са съобщените нежелани реакции по системо-органен клас по MedDRA системо-органен клас (MedDRA SOCs). Честотата е въз основа на данни от клинични изпитвания.



Системо - органен клас	Нежелани реакции			
	Много чести: ≥1/10	Чести: ≥1/100 до <1/10	Нечести: ≥1/1 000 до <1/100	Редки: ≥1/10 000 до <1/1 000
Инфекции и инфестации	Вагинална бактериална инфекция, вулвовагинална гъбична инфекция			
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителн ост, включително обрив, уртикария и ангионевротичен оток
Психични нарушения		Депресивно настроение Нервност Понижено либидо		
Нарушения на нервната система		Главоболие, Мигрена, Пресинкоп	Синкоп	
Съдови нарушения		Замаяност		
Стомашно- чревни нарушения		Коремна болка/дискомфо рт Гадене Подуване на корема Повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне		Алопеция Хирзутизъм Прурит Екзема Хлоазма/хиперпиг ментация на кожата	Обрив Уртикария
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба		
Състояния, свързани с бременността, родовия и			Извънматочна бременност	



послеродовия период				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Маточно/вагинално кървене, включително зацапване, олигоменорея, аменорея Доброкачествен и кисти на яйчника	Болка в таза Дисменорея Вагинално течение Вулвовагинит Напрежение в гърдите Болка в гърдите Болка при полов акт Спазъм на матката	Перфорация на матката* Възпалително заболяване на таза Ендометриоза Цервицит Цитонамазка по Папаниколау, нормална, клас II	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка по време на процедурата Кървене по време на процедурата	Изхвърляне на вътрематочната контрацептивна система	Отоци	
Изследвания		Увеличаване на теглото		

*Тази честота се основава на голямо проспективно сравнително неинтервенционно кохортно изпитване при жени, използващи IUS/IUD, което показва, че кърменето по време на поставянето и поставяне до 36 седмици след раждането са независими рискови фактори за перфорация (вж. точка 4.4). В клиничните изпитвания с левоноргестрел, които изключват кърмачки, честота на перфорация е „редки“.

Инфекции и инфестации

След поставяне на IUS са съобщавани случаи на сепсис (включително сепсис, причинен от стрептококи от група A) (вж. точка 4.4).

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Когато жена забременее с поставена система Левосерт, относителният риск за извънматочна бременност се повишава (вж. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и „Фертилитет, бременност и кърмене“).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Докладвани са случаи на рак на гърдата при пациентки, употребяващи левоноргестрел IUS (честотата е неизвестна, вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са били съобщавани във връзка с процедурата за поставяне или отстраняване на Левосерт: болка, кървене и вазовагинални реакции, свързани с поставянето, със замайване или синкоп (вж. точка 4.4). Процедурата може да предизвика пристъпи при пациентки с епилепсия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана



нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Неприложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вътрематочни контрацептиви, пластмасово IUD с прогестерон, АТС код: G02BA03

Левоноргестрел е прогестерон, който се използва в гинекологията по различни начини: като прогестеронов компонент в перорални контрацептиви, при хормонално заместваща терапия или самостоятелно като контрацептив под формата на мини-таблетки и в подкожни импланти. Левоноргестрел може също да се прилага директно в маточната кухина под формата на IUD. Това позволява прилагане на много ниска дневна доза, тъй като хормонът се отделя директно в прицелния орган.

Механизмът на действие на левоноргестрел IUS се основава предимно на хормоналните ефекти, които водят до следните промени:

- Предотвратява се разрастването на ендометриума
- Удебелява се лигавицата на шийката, като по този начин се затруднява преминаването на сперма
- При някои жени се потиска овулацията.

Очаква се физическото присъствие на системата в матката да има също малък принос за контрацептивен ефект.

Клинична ефикасност

Изпитване на контрацепцията

Когато системата е поставена съгласно инструкциите, Левосерт има контрацептивна защита. Контрацептивната ефикасност на Левосерт е изследвана в голямо клинично изпитване. Общата честота на забременяване с натрупване, изчислена като Гърл индекс (Pearl Index (PI)) при жени на възраст от 16 до 35 години включително, е била 0,15 (95% ДИ: 0,02, 0,55) в края на 1^{-та} година и 0,18 (95% ДИ: 0,09, 0,33) в края на 8^{-та} година.

19% от жените използващи Левосерт са получили аменорея до края на първата година, 27% до края на втората година, 36% до края на третата година, 37% до края на четвъртата година, 40% до края на петата година и 40% до края на шестата година на използване, 39% в края на седмата година на използване и 39% в края на осмата година на използване.

Вероятно механизмът на действие на левоноргестрел IUS за намаляване на кръвозагубата при идиопатична менорагия е предотвратяване на разрастването на ендометриума.

Обилно менструално кървене



В клинично проучване, оценяващо жени с обилно менструално кървене (≥ 80 ml на менструален цикъл), при използване на Левосерт е достигнато значително намаляване на загубата на менструална кръв в рамките на 3 до 6 месеца на лечение. Обемът на менструално кървене е понижен с 88% при жени с обилно менструално кървене в края на третия месец на употреба и 82% понижаване през целия период на изпитването (12 месеца). Обилното менструално кървене се причинява от субмукозни фиброиди, които реагират по-малко благоприятно. Пониженото кървене води до повишаване на хемоглобина при пациентки с обилно менструално кървене.

5.2 Фармакокинетични свойства

Първоначалната скорост на отделяне *in vivo* от 20,4 микрограма/ден левоноргестрел от Левосерт се понижава до 17,7 микрограма/ден през първата година и до 6,5 микрограма/ден през осмата година. Левоноргестрел се доставя директно в маточната кухина в ниски плазмени концентрации (252 ± 123 pg/ml седмия ден след поставянето и 88 ± 37 pg/ml след 8 години), водещо само до минимални системни ефекти.

Фармакокинетиката на левоноргестрел е добре проучена и описана в литературата. Счита се, че времето на полуживот е 20 часа, въпреки че при някои проучвания има съобщения за 9 часа, а при някои това време достига до 80 часа. Друга важна констатация, въпреки че е в съответствие с опита с други синтетични стероиди, са различията в степента на метаболитен клирънс при различните индивиди, дори и при интравенозно приложение. Левоноргестрел се свързва в голяма степен с плазмените протеини (предимно секс-хормон свързващ глобулин [SHBG]) и екстензивно се метаболизира до голям брой неактивни метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора освен тези, които са описани в другите точки на кратката характеристика на продукта. Тези данни са на база на проучванията за безопасност, фармакология, токсичност с повтарящи се дози, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полидиметилсилоксанов (PDMS) резервоар
Полидиметилсилоксанова (PDMS) мембрана
Полиетиленова Т-рамка с ниска плътност, съдържаща 20-24% бариев сулфат
Полипропиленова нишка
Син пигмент меден фталоцианин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте сашето в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Левосерт IUS, заедно с въвеждащото устройство, е опакован в саше, което е направено от 2 слоя: прозрачно полиестерно покритие и отлепващ се капак от HDPE.

Всяка опаковка съдържа един Левосерт в отлепващо се саше, което е опаковано единично в кутия с листовка за пациента и карта за напомняне на пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Техниката на поставяне е различна за различните вътрешаточни системи и поради това трябва да се обърне специално внимание на обучението в правилната техника за поставяне. В опаковката е поставена съответната инструкция за поставяне на системата.

Левосерт се предлага в стерилна опаковка, която не трябва да се отваря преди поставяне на системата. С всяка система трябва да се работи съгласно мерките за асептичност. Ако печатът на стерилния плик е счупен, поставената в плика система трябва да се изхвърли съгласно местните изисквания за работа с биологичен отпадък. Отстранената система Левосерт и въвеждащото устройство трябва да бъдат изхвърлени по същия начин. Външната кутия и вътрешната опаковка - сашето могат да се изхвърлят като домашен отпадък.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130077

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12/02/2013
Дата на последно подновяване: 24/01/2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

