

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мирена

20 микрограма/24 часа вътрематочна лекарстводоставяща система

левоноргестрел

Mirena

20 micrograms/24 h intrauterine delivery system

Levonorgestrel

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-4602 04-04-09
Одобрено: 29/13.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: левоноргестрел 52 mg. Първоначалната скорост на отделяне е 20 микрограма/24 часа.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вътрематочна лекарстводоставяща система (IUS).

Вътрематочната система, доставяща левоноргестрел (LNG) се състои от бяла или почти бяла лекарствена сърцевина, покрита с непрозрачна мембрана, която е прикрепена към вертикалното рамо на Т-образното тяло.

Т-образното тяло има примка в края на вертикалното рамо и две хоризонтални рамена в другия край. Към примката са прикрепени подвижни нишки. Вертикалното рамо на IUS е разположено в апликационна тръба на върха на апликатор. Системата (IUS) и апликаторът не съдържат видими примеси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция.

Идиопатична менорагия.

Протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген заместителна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Мирена се поставя в маточната кухина и е ефективна в продължение на пет години. Първоначалната скорост на отделяне *in vivo* е около 20 микрограма/24 часа, след пет години намалява до 11 микрограма/24 часа. Средната скорост на отделяне на левоноргестрел за петте години е 14 микрограма/24 часа.

При жени на хормоно заместителна терапия Мирена може да се използва в комбинация с перорални или трансдермални естрогенови продукти, които не съдържат прогестогени.

Мирена, когато се поставя според инструкциите за поставяне, има честота на неуспех на метода приблизително 0,1% годишно. Тази честота може да се повиши в случай на експулсиране или перфорация.



- **Поставяне и отстраняване/замяна**

При жени във фертилна възраст Мирена трябва да се постави в маточната кухина в срок от седем дни след започване на менструацията. Мирена може да се замени с нова вътрематочна система по всяко време на менструалния цикъл. Тя може също така да бъде поставена непосредствено след аборт, извършен в първото тримесечие на бременността.

След раждане поставянето трябва да бъде отложено, докато матката претърпи пълно обратно развитие, при всички случаи не по-рано от шест седмици след раждане. В случай, че обратното развитие е значително забавено, трябва да се изчака до 12 седмици след раждане. В случаи на трудно поставяне и/или силна болка и кървене по време на или след поставяне, трябва незабавно да се направи физикален и ултразвуков преглед за изключване на перфорация.

Когато се използва за протекция на ендометриума по време на хормоно заместителна терапия, Мирена може да се постави по всяко време при жени в аменорея и през последните дни на менструацията или ациклично кървене при останалите пациентки.

Препоръчително е Мирена да се поставя само от лекар/медицински специалист, който има опит в поставянето и/или има достатъчно обучение за поставяне на Мирена.

Мирена се отстранява чрез внимателно издърпване на нишките с форцепс. В случай, че нишките не се виждат и системата е в маточната кухина, тя може да бъде отстранена като се използва тесен държател. Възможно е да се наложи дилатация на цервикалния канал.

Системата трябва да бъде отстранена след 5 години. Ако пациентката желае да продължи да използва този контрацептивен метод, при самото отстраняване на Мирена тя може да бъде заменена с нова.

Ако бременността не е желана, системата трябва да се отстрани по време на менструация при жени във фертилна възраст, при положение че има менструален цикъл. Ако системата е отстранена по средата на цикъла и жената е имала полов контакт в рамките на същата седмица, съществува риск от забременяване, освен ако при отстраняването на системата тя е била заменена веднага с нова.

- **Указания за употреба и работа**

Мирена е опакована в стерилен плик, който не бива да се отваря, докато това не е необходимо за поставянето ѝ. Със системата трябва да се борави като се вземат мерки за асептичност. Ако стерилността на опаковката е нарушена, продуктът трябва да се унищожи.

4.3 Противопоказания

- Известна или предполагаема бременност;
- Настоящо или рекурентно възпаление на таза;
- Инфекция на долния генитален тракт;
- Ендометрит след раждане;
- Аборт в последните три месеца, усложнен с инфекция;
- Цервицит;
- Дисплазия на маточната шийка;
- Малигнено заболяване на матката или маточната шийка;
- Прогестаген-зависими тумори;
- Нерегулярно маточно кървотечение с неизяснен произход;
- Конгенитални или придобити аномалии на матката, включително и фибромни образувания, ако те деформират маточната кухина;
- Състояния, свързани с повишена възприемчивост към инфекции;
- Остро чернодробно заболяване или тумор на черния дроб;
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мирена може да се използва с повишено внимание след консултация с лекар-специалист или да бъде отстранена, ако е налице или за пръв път възникне някое от изброените по-долу състояния:

- мигрена, огнищна мигрена с асиметрична зрителна загуба или други симптоми на преходна церебрална исхемия;
- изключително тежко главоболие;
- жълтеница;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- тежко съдово заболяване, като мозъчен инсулт или инфаркт на миокарда.

Проведени неотдавна епидемиологични проучвания на жени на самостоятелна терапия с прогестоген показват леко повишен риск от венозен тромбоемболизъм. Получените резултати не са статистически значими. Въпреки това трябва незабавно да се предприемат подходящи диагностични и терапевтични мерки при симптоми или белези на тромбоза. Симптомите на венозна и артериална тромбоза включват едностранна болка в крака, оток, внезапна силна гръдна болка с или без ирадиация към лявата ръка, внезапен задух или кашлица, необичайно силно и продължително главоболие, внезапна пълна или частична загуба на зрение, диплопия, нарушение в речта и афазия, вертиго, колапс със или без огнищни гърчове, слабост или скованост на части от тялото или на половината тяло, нарушения в моториката или "остър" корем. Симптоми, показващи тромбоза на ретината: необяснима пълна или частична загуба на зрението, поява на проптозис или диплопия, оток на папилата или васкуларни лезии на ретината.

Все още няма консенсус за възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в генезата на венозния тромбоемболизъм.

Мирена може да се използва с повишено внимание при жени с вродено сърдечно заболяване или клапно засягане с риск от инфекциозен ендокардит. При тези пациентки е необходимо да се приложи антибиотична профилактика, преди поставянето и преди отстраняването на IUS.

Левоноргестрел в ниски дози може да повлияе глюкозния толеранс, така че при диабетички използването на Мирена изисква следене на кръвната захар. Въпреки това най-общо няма нужда да се променя терапевтичният режим при диабетички, които използват Мирена.

Нерегулярните кръвотечения могат да маскират някои симптоми на ендометриална полипоза или рак. В тези случаи трябва да се предприемат диагностични мерки.

Мирена не е подходяща за млади нераждали жени, нито за жени в постменопауза с напреднала атрофия на матката.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск ($RR = 1.24$) за установяване рак на гърдата при жени, използващи СОС. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на СОС. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали СОС, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени използващи СОС, на биологичните ефекти на СОС или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите СОС е в по-ранен стадий отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали СОС.

- **Медицински прегледи/консултации**



Преди поставянето на спиралата пациентката трябва да бъде уведомена за ефикасността, рисковете и нежеланите реакции при приложението на Мирена. Трябва да се проведе физикален преглед включващ, преглед на малкия таз, преглед на гърдите и цитонамазка. Трябва да се изключи бременност и заболявания предавани по полов път. Гениталните инфекции трябва да бъдат успешно лекувани. Трябва да бъдат определени положението на матката и размера на маточната кухина. Разположението на Мирена в маточното тяло е изключително важно, за да се осигури равномерна експозиция на ендометриума на действието на прогестогена, да се предпази от изхвърляне и да се постигне максимална ефективност. Стриктно трябва да се спазват инструкциите за поставянето. Тъй като техниката на поставяне е различна от тази при другите интраутеринни системи, специално трябва да се наблегне на обучението на правилната техника на поставяне. Поставянето и отстраняването на системата могат да бъдат съпроводени с известна болка и кървене. Процедурата може да доведе до припадък, като вазовагална реакция или гърчове при епилептични пациенти. Контролни прегледи следва да се правят 4 до 12 седмици след поставянето и след това един път годишно или по-често, ако съществуват клинични индикации.

Мирена не е подходяща като посткоитален контрацептив.

Тъй като ирегулярното кървене/запалване е обичайно по време на първите месеци на терапия, желателно е да се изключи патология на матката преди поставянето на Мирена. В случай че системата е поставена по-рано с цел контрацепция, ако се появят нарушения на цикъла при започване на естроген заместителна терапия е необходимо да се изключи патология на матката. Ако се проявят нарушения в менструалния цикъл по време на продължително лечение, трябва да се предприемат подходящи диагностични мерки.

- **Олиго/аменорея**

При жени във фертилна възраст, олигоменорея и/или аменорея се развиват постепенно при около 20% от използващите Мирена. За възможна бременност може да се мисли, ако менструация не настъпи 6 седмици след началото на предишната менструация. При жените с аменорея повторен тест за бременност не е необходим, освен ако не го наложат други симптоми. В случаите когато Мирена се комбинира с продължителна естроген заместителна терапия, при повечето жени се наблюдава аменорея през първата година на лечение.

- **Инфекция в областта на малкия таз**

Апликационната тръба защитава Мирена от контаминация с микроорганизми по време на поставянето ѝ в матката. Апликаторът е специално създаден, за да намали риска от инфекции. При жените, използващи медни вътрематочни противозачатъчни средства (ВМС) рискът от инфекции на тазовата област е най-висок по време на първия месец след поставянето, а след това спада. Някои изследвания дават основания да се счита, че при жените, използващи Мирена, честотата на възпалителните заболявания в тазовата област е по-ниска от тази при жените с медни вътрематочни противозачатъчни средства. Известни рискови фактор за тазово възпалителна болест са многобройните сексуални партньори. Тазовата инфекция може да има сериозни последици, като може да намали фертилитета и повиши риска от ектопична бременност.

Ако пациентката има рекурентен ендометрит или инфекции в тазовата област или ако острата инфекция е тежка и не се повлиява от лечение в рамките на няколко дни, Мирена следва да бъде отстранена.

Препоръчват се бактериологични изследвания и наблюдение дори при дискретни симптоми на инфекция.

- **Изхвърляне на системата**

Симптомите на частично или пълно изхвърляне на всяко вътрематочно средство, могат да включват кървене или болка. Възможно е, обаче, вътрематочното средство да бъде изхвърлено от матката и без



жената да забележи това. Частичното изхвърляне може да понижи ефикасността на Мирена. Тъй като Мирена намалява менструалното кървене, засилването му може да е индикация за изхвърлянето ѝ.

Система, която е изместена, следва да бъде отстранена, като същевременно може да се постави нова.

Необходимо е да се обясни на пациентката как да проверява нишките на системата Мирена.

- **Перфорация**

Съществува вероятност за перфорация или пенетрация в тялото или в шийката на матката, като това по-често се случва по време на поставянето на Мирена. В този случай системата следва да бъде отстранена. Рискът от перфорация може да бъде повишен при поставяне след раждане (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение), при кърмещи жени и при жени с ретроверсно разположена матка.

- **Извънматочна бременност**

Жени с анамнеза за извънматочна бременност, оперативна намеса върху маточните тръби или тазова инфекция са изложени на по-висок риск от ектопична бременност. Вероятността за наличие на извънматочна бременност следва да се обмисли в случай на болка в долната част на корема, особено съчетана с липса на менструално кървене или когато при жена с аменорея започне кървене. Честотата на поява на ектопична бременност при жени, използващи Мирена, е 0,06 на 100 жени годишно. Тази честота е значително по-ниска от установената 0,3-0,5 на сто жени годишно при жени, неизползващи контрацепция. Абсолютният риск от ектопична бременност при жени използващи Мирена е нисък. Въпреки това, когато една жена забременее с Мирена *in situ*, относителният риск от ектопична бременност се увеличава.

- **Ненапипващи се нишки**

Ако при преглед краищата на нишките, с чиято помощ се отстранява Мирена, не могат да се видят в шийката на матката, първо изключете възможността за наличие на бременност. Нишките може да са навлезли в матката или в цервикалния канал и да излязат отново през шийката при следващата менструация. След като се изключи наличието на бременност, разположението на нишките може да бъде установено чрез внимателно сондиране с подходящ инструмент. Ако те не могат да бъдат открити, системата може би е била изхвърлена. За уточняване локализацията на Мирена може да се използва ултразвуково изследване. В случай, че то не може да се проведе или е неуспешно, може да се приложи рентгеново изследване.

- **Забавена атрезия на фоликули**

Тъй като контрацептивния ефект на Мирена е главно локален, при жени във фертилна възраст обичайно се появяват овулаторни цикли с фоликуларна руптура. Понякога атрезията на фоликулите се забавя и фоликулогенезата продължава. Тези уголемени фоликули не могат да бъдат разграничени клинично от овариални кисти. Увеличени фоликули са били диагностицирани при около 12 % от жените, използващи Мирена.

Най-често фоликулите са асимптомни, но могат да бъдат съпроводени с болка в малкия таз и болка при полов контакт.

В повечето случаи увеличените фоликули претърпяват обратно спонтанно развитие, при наблюдение, за два до три месеца. Ако това не се случи, се препоръчва продължение на ултразвуковия мониторинг и прилагането на други диагностични/терапевтични мерки. В редки случаи може да се наложи хирургическа интервенция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Метаболизмът на прогестините може да бъде повишен при едновременна употреба на лекарствени субстанции, които индуцират лекарства-метаболизиращите ензимни системи, по специално цитохром Р450, като антиконвулсанти (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц).

Влиянието на тези лекарствени продукти върху контрацептивната ефикасност на Мирена не е известно, но не се очаква да бъде съществено поради предимно локалния ѝ механизъм на действие.

4.6 Бременност и кърмене

• Бременност

Системата Мирена не трябва да се използва при съществуваща бременност или при съмнение за такава. В случай на забременяване докато се използва Мирена, системата трябва да бъде отстранена, тъй като всеки вътрематочен контрацептив, оставен в матката, може да повиши риска от аборт и преждевременно раждане. Отстраняването на Мирена или изследването на матката може да предизвика спонтанен аборт. В случай, че вътрематочната система не може да бъде внимателно отстранена, следва да се мисли за прекратяване на бременността. Ако системата не може да бъде отстранена и пациентката желае да продължи бременността, тя трябва да бъде предупредена за повишения риск от преждевременно раждане. Такава бременност изисква непрекъснат контрол от страна на лекаря. Трябва да се изключи и ектопична бременност. Пациентката трябва да бъде инструктирана да съобщава за всички симптоми, които показват усложнения на бременността, като спазматична коремна болка с температура.

Поради вътрематочното разположение и локалното хормонално действие, не може напълно да се изключи тератогенност (особено вирилизация). Клиничният опит с бременност при наличие на Мирена е много ограничен поради високата контрацептивна ефикасност. Пациентките трябва да бъдат информирани, че засега няма данни за вродени дефекти причинени от Мирена в случаите, в които тя остава в матката до термина.

• Кърмене

Левоноргестрел е бил открит в млякото на кърмещи жени, които използват Мирена. Малко вероятно е количеството левоноргестрел, освобождавано от Мирена да представлява потенциален риск за детето. Не са регистрирани вредни ефекти върху растежа и развитието на кърмачето, когато се използва самостоятелна прогестогенова контрацепция 6 седмици след раждане. Самостоятелната терапия с прогестогени не повлиява количеството и качеството на кърмата. При жени, използващи Мирена по време на кърмене рядко е наблюдавано маточно кървене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

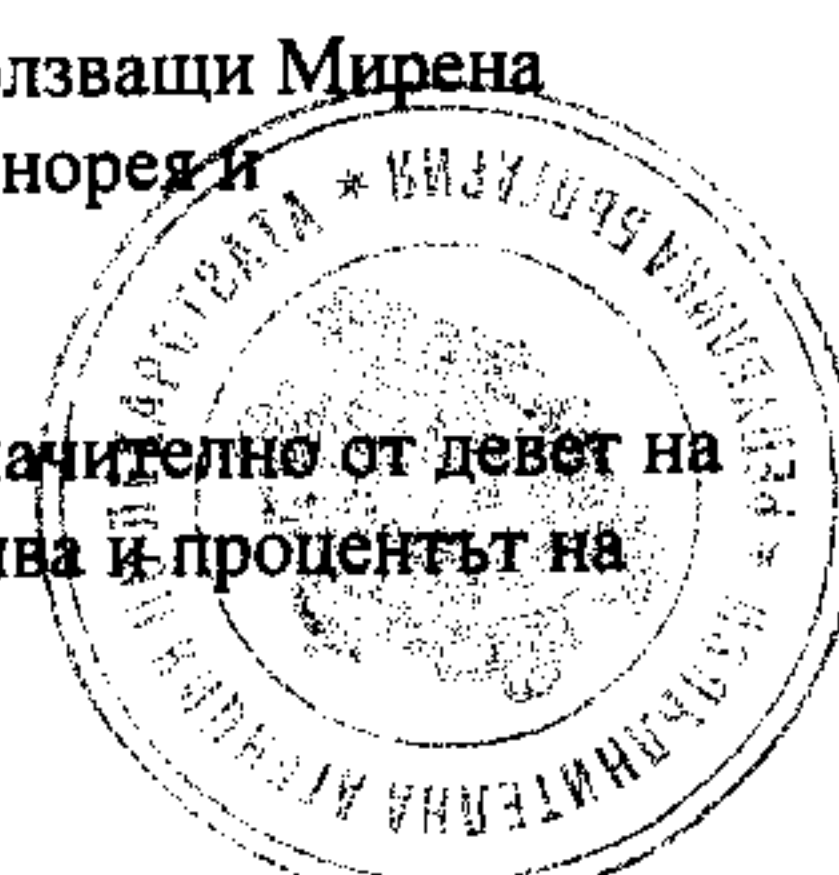
Не са известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се наблюдават по-често през първите месеци след поставянето на Мирена. При по-продължителна употреба на системата те отзвучават. В допълнение към нежеланите реакции посочени в раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба", се съобщават следните нежелани реакции при жени, използващи Мирена.

Много чести нежелани реакции (настъпващи при повече от 10% от жените използващи Мирена включват маточно/вагинално кървене включително спотинг, олигоменорея, аменорея и доброкачествени овариални кисти.

При фертилни жени средния брой на дните/месеците със зацапване намалява значително от девет на четири дни през първите 6 месеца на употреба. През първите три месеца намалява и процентът на



жените с продължително кървене (повече от осем дни) от 20% на 3%. Според проведени клинични проучвания, през първата година на употреба 17% от пациентките развиват аменорея с продължителност средно три месеца.

Пациентките в перименопауза и постменопауза, които използват Мирена съвместно с естроген-заместителна терапия имат ациклично кървене и зацапване през първите месеци на употреба. След това кървенето намалява значително и около 40% от пациентките изобщо не получават кървене в последните три месеца от първата година на употреба. Нарушенията в менструалния цикъл се наблюдават по-често при жени в перименопауза, в сравнение с тези в постменопауза.

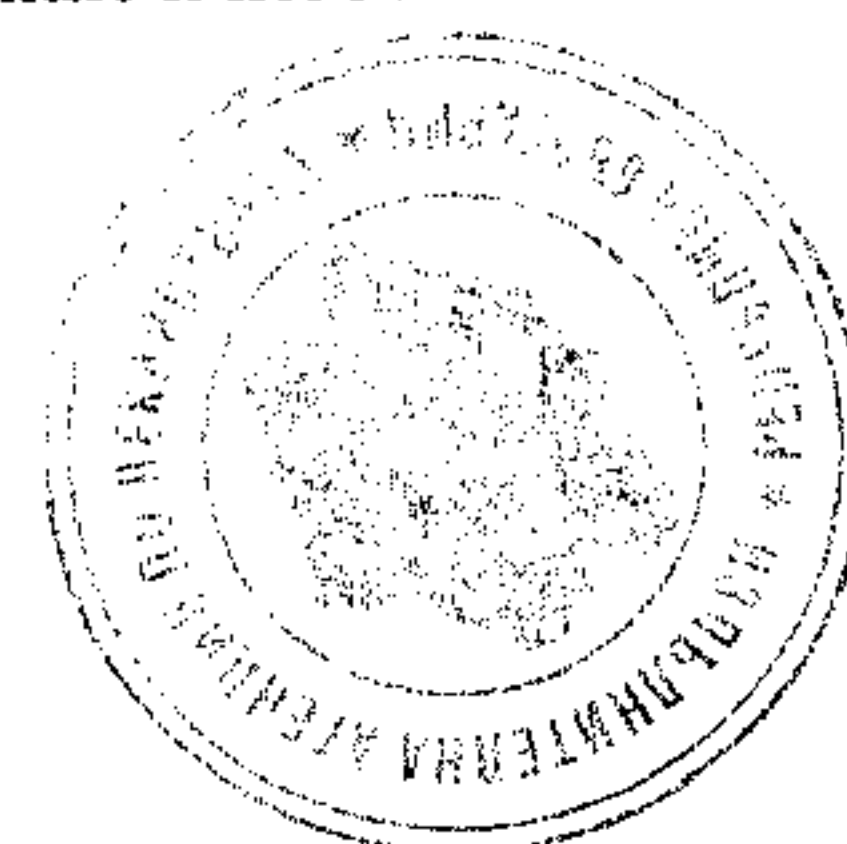
Честотата на доброкачествените овариални кисти зависи от използвания диагностичен метод, като при клинични проучвания уголемени фоликули са били диагностицирани в 12% от пациентките, използващи Мирена. Повечето от тези фоликули са асимптомни и изчезват в рамките на 3 месеца.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции според MedDRA системно органна класификация (MedDRA SOCs). Данните са базирани на клинични проучвания.

Системно-органна класификация	Чести нежелани реакции $\geq 1/100, < 1/10$	Нечести нежелани реакции $\geq 1/1000, < 1/100$	Редки нежелани реакции $\geq 1/10000, < 1/1000$
Психични нарушения	Депресивно настроение Неспокойствие Намалено либидо	Промени в настроението	
Нарушения на нервна система	Главоболие	Мигрена	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Гадене	Подуване на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Алоpecia Хирзутизъм Сърбеж Екзема	Обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Болка в гърба		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в малкия таз Дисменорея Вагинално течение Вулвовагинит Напрежение в гърдите Болка в гърдите Изхвърляне на системата	Тазова възпалителна болест Ендометрит Цервицит РАР цитонамазка, нормална, клас II	Перфорация на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		отоци	
Изследвания	Покачване на тегло		

Използван е най-подходящия термин MedDRA за описание на определено състояние и неговите синоними и свързани състояния.

Състояния свързани с бременността, родовия и послеродов период:



Когато една жена забременее с Мирена *in situ*, относителния риск от ектопична бременност се повишава.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

В допълнение са докладвани случаи на рак на гърдата (честотата не е известна, вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.9 Предозиране

Неприложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пластмасово IUD с прогестоген, АТС код: G02BA 03.

Левоноргестрел е прогестоген, който намира различни приложения в гинекологията: като прогестогенов компонент на пероралните контрацептиви, при хормоно-заместителната терапия или самостоятелно като контрацептив под формата на таблетки, съдържащи само прогестоген или като субдермални импланти. Левоноргестрел може да се приложи и директно в маточната кухина с вътрематочна система. Директното прилагане на хормона в прицелния орган, позволява използването на много ниски дневни дози.

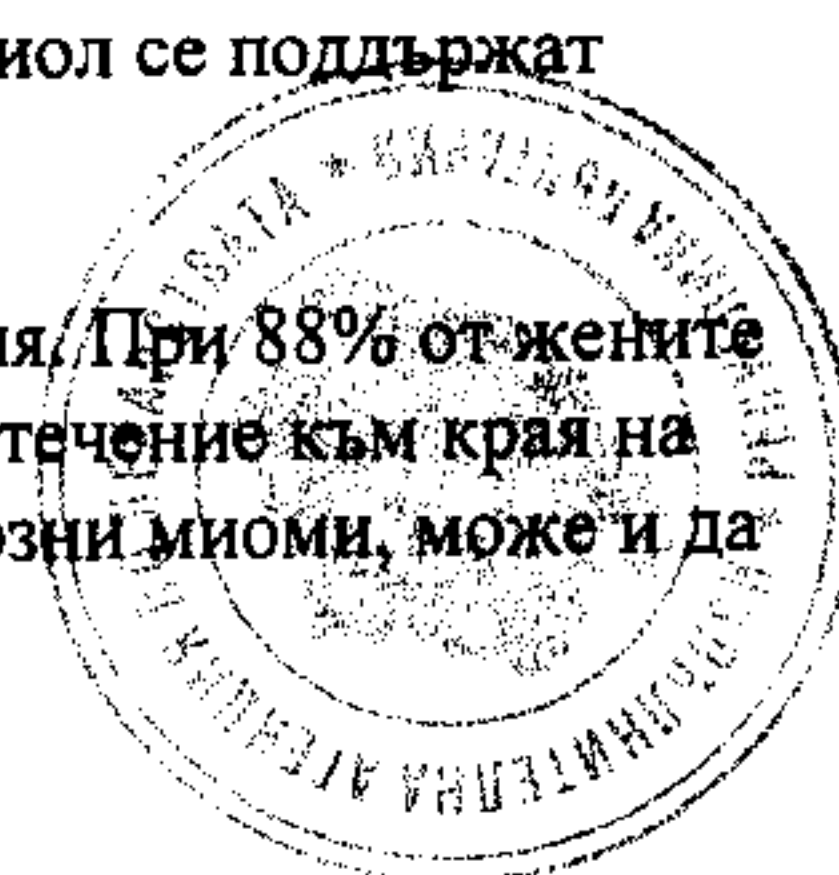
Мирена има главно локални прогестагенни ефекти в маточната кухина. Високата концентрация на левоноргестрел в ендометриума намалява броя на естрогеновите и прогестероновите рецептори, като по този начин намалява чувствителността на ендометриума на циркулиращия естрадиол и упражнява силен антипролиферативен ефект. По време на употребата на Мирена се наблюдават морфологични промени на ендометриума и слаба локална реакция тип чуждото тяло. Задебеляването на лигавицата на цервикса затруднява минаването на спермата през цервикалния канал. Локалната среда на матката и на тръбите нарушава функцията и подвижността на сперматозоидите, като по този начин предотвратява фертилизцията. При някои жени се подтиска овулацията.

Контрацептивната ефикасност на Мирена е изследвана предимно чрез сравнение с различни медни ВМС. Засега те обхващат 13 000 жени, използващи Мирена годишно, а установеният Pearl-индекс е 0,16 на 100 жени годишно.

Използването на Мирена не води до промяна в бъдещия фертилитет. Около 80% от жените, пожелали да забременеят, са заченали в рамките на 12 месеца след отстраняване на Мирена.

Менструацията е резултат на директното действие на левоноргестрел върху ендометриума и не отразява овариалния цикъл. При жените с различен тип кървене не са установени ясни различия между развитието на фоликули, овулацията и производството на естрадиол и прогестерон. През първите месеци след поставянето на Мирена може да се появи зацапващо кървене в процеса на намаляване пролиферацията на ендометриалната лигавица. Следователно по-силното подтискане на пролиферацията на ендометриума води до намаляване на обема и продължителността на менструацията по време на употребата на Мирена. Оскъдното кървотечение често преминава в олигоменорея и аменорея. Овариалната функция е нормална и нивата на естрадиол се поддържат дори, когато пациентките с Мирена са с аменорея.

Мирена може да бъде успешно използвана за лечение на идиопатична менорагия. При 88% от жените с менорагия е било наблюдавано намаляване на силата на менструалното кървотечение към края на третия месец от използването на системата. Менорагия, дължаща се на субмукозни миоми, може и да



не се повлияе така добре. Намаленото кървене повишава концентрацията на хемоглобина в кръвта. Мирена има положителен ефект и при дисменорея.

Ефикасността на Мирена в предпазването от хиперплазия на ендометриума по време на продължително естрогеново лечение е еднакво добра, независимо от пътя на приемане на естрогена - перорално или трансдермално. При самостоятелна естрогенова терапия наблюдаваният процент на хиперплазия е около 20%. При клинични проучвания включващи 201 жени в перименопауза и 259 жени в постменопауза, които използват Мирена, не е съобщен нито един случай на хиперплазия на ендометриума за втората група за период от 5 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Първоначалното количество левоноргестрел, което се отделя в маточната кухина, е 20 µg/24 часа. То осигурява стабилна концентрация на левоноргестрел в плазмата, която няколко седмици след поставянето на Мирена се установява на 0,4 – 0,6 nmol/l (150-200 pg/ml) при жени във фертилна възраст и около 1 nmol/l (300 pg/ml) при жени на естроген-заместителна терапия. След дълъг период на употреба от 12, 24 и 60 месеца при млади жени, концентрации на левоноргестрел от 180 ± 66 pg/ml, 192 ± 140 pg/ml и 159 ± 60 pg/ml са били наблюдавани в плазмата. При пациентки в постменопауза, които използват Мирена, плазмените концентрации на левоноргестрел са съответно 276 ± 119 pg/ml, 196 ± 87 pg/ml и 152 ± 43 pg/ml съответно. Поради ниската плазмена концентрация на прогестогена системните ефекти са съвсем незначителни.

Фармакокинетиката на самия левоноргестрел е била обстойно изследвана и публикувана в специализираната литература. Перорално приетия левоноргестрел се абсорбира бързо и напълно и бионаличността му е около 90%. Левоноргестрел се свързва със серумните албумини и със секс-хормон свързващия глобулин (SHBG). Разпределението на левоноргестрел (свободен, свързан със серумните албумини или с SHBG) е функция на концентрацията на SHBG в серума. Около 2,5% от общото серумно ниво се представя като свободен стероид, докато 47,5% и 50% са свързани съответно с SHBG и серумния албумин. Левоноргестрел се разпределя средно в 137 литра, а метаболитният клирънс от серума е 5,7 L/h. След еднократен дозов прием серумният полуживот на левоноргестрел е 14 до 20 часа. Левоноргестрел се екскретира под формата на метаболити, в равни съотношения с урината и фекалиите. Метаболитите имат слаба или никаква активност. Главният метаболит в урината е тетрахидроноргестрел, който представлява около 10% от радиоактивността при прием на радиомаркиран левоноргестрел.

Около 0,1% от дозата, приета от майката преминава с кърмата в детето.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на база на проучванията за безопасност, фармакология, токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал на левоноргестрел.

Левоноргестрел е добре известен прогестоген с антиестрогенно действие. Профилът на безопасността му е подробно документиран след продължително прилагане. Проучване, проведено върху маймуни с вътрематочно отделящ се левоноргестрел в продължение на 12 месеца, е потвърдило локалната фармакологична активност на продукта, съчетана с добра локална поносимост и отсъствие на данни за системна токсичност. Не е установена ембриотоксичност след интраутеринно прилагане на левоноргестрел при зайци. Оценката на безопасността на еластомерните съставки на резервоара с хормона, пластмасовите материали на продукта и комбинацията от еластомер и левоноргестрел, базирана както на оценката за генетична токсичност в стандартните *in vitro* и *in vivo* тест системи, така и на тестове за биосъвместимост при мишки, морски свинчета и зайци и *in vitro* тест системи, не са показали данни за био-несъвместимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Полидиметилсилоксанов еластомер
Силициев диоксид, колоиден безводен
Полиетилен
Бариев сулфат
Железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Системата, заедно с аксесоарите е опакована в горещо пресован стерилизиран TYVEK плик.
За новия апликатор: продуктът е в единична, топлинно обработена блистерна опаковка с отлепващ се капак.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:

Bayer Schering Pharma Oy
Ransionatie 47, 20210 Turku, Финландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-8406/18.12.2003

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

Първо разрешаване за употреба: 05 ноември 1998
Подновяване на разрешението за употреба: 18 декември 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2009

