

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кайлина ЛНГ, 19,5 мг, система внутриматочная терапевтическая

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левоноргестрел.

Каждая система внутриматочная терапевтическая содержит 19,5 мг левоноргестрела микроинкапсулированного.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Система внутриматочная терапевтическая (ВМС)

Продукт состоит из проводника с серым фланцем и системы внутриматочной терапевтической с левоноргестрелом, установленной на конце проводника. Система состоит из резервуара с веществом от почти белого до желтоватого цвета, покрытого полупрозрачной мембраной, установленного на вертикальном стержне Т-образного корпуса. Т-образный корпус имеет петлю на одном конце вертикального стержня и два плеча на другом конце. К верхнему концу вертикального стержня прикреплено серебряное кольцо. К петле прикреплены нити синего цвета для удаления системы. Система должна быть без видимых дефектов.

Размеры ВМС Кайлина ЛНГ: 28 x 30 x 1,55 мм

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Контрацепция сроком до 5 лет

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

ВМС Кайлина ЛНГ вводится в полость матки и сохраняет эффективность в течение 5 лет.

Введение и удаление/замена ВМС

Рекомендуется, чтобы ВМС Кайлина ЛНГ вводилась только врачом, имеющим опыт введения ВМС и/или прошедшим обучение по процедуре введения ВМС Кайлина ЛНГ.

ВМС Кайлина ЛНГ следует устанавливать в полость матки в течение 7 дней после начала менструации. ВМС Кайлина ЛНГ может быть заменена новой системой в любой день менструального цикла. ВМС Кайлина ЛНГ также может быть установлена сразу после аборта в первом триместре беременности.

Введение ВМС Кайлина ЛНГ в послеродовом периоде следует отложить до полной инволюции матки и проводить не ранее, чем через 6 недель после родов. При задержке инволюции матки рекомендуется рассмотреть вопрос об установке ВМС через 12 недель после родов.

При затруднении введения системы и/или при возникновении сильной боли или кровотечения во время или после введения ВМС Кайлина ЛНГ, следует немедленно предпринять необходимые меры для исключения перфорации матки, такие как гинекологическое обследование и ультразвуковое исследование (УЗИ). Только гинекологическое обследование не является достаточным для исключения неполной перфорации стенки матки.

ВМС Кайлина ЛНГ можно отличить от других ВМС по серебряному кольцу, визуализируемому при УЗИ, и нитям синего цвета для удаления системы. Рамка Т-образного корпуса ВМС Кайлина ЛНГ содержит бария сульфат, что делает её видимой при рентгенографическом исследовании.

ВМС Кайлина ЛНГ удаляют путем аккуратного потягивания щипцами за нити. Если нити не видны, а система находится в полости матки по данным УЗИ, то ее можно удалить с помощью узких хирургических щипцов. При этом может потребоваться расширение канала шейки матки или хирургическое вмешательство.

Систему следует удалять не позднее окончания 5 лет после установки. Если женщина желает продолжить использование данного метода контрацепции, новую ВМС можно ввести сразу же после удаления предыдущей.

Если беременность нежелательна, систему следует удалить в течение 7 дней от начала менструации, при наличии регулярного менструального цикла у женщины. Если система удалена в другие дни менструального цикла, или у женщины менструальный цикл не регулярный, а в течение предшествующей недели до удаления системы был половой контакт, то есть риск возникновения беременности. Для обеспечения непрерывной контрацепции следует незамедлительно установить новую систему или начать применение альтернативного метода контрацепции.

После удаления ВМС Кайлина ЛНГ систему следует проверить на целостность.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

ВМС Кайлина ЛНГ не показана для применения у женщин в постменопаузе.

Пациентки с нарушением функции печени

ВМС Кайлина ЛНГ не изучалась у женщин с нарушением функции печени.

ВМС Кайлина ЛНГ противопоказана у женщин с острыми заболеваниями печени или опухолями печени (см. раздел 4.3.).

Пациентки с нарушением функции почек

ВМС Кайлина ЛНГ не изучалась у женщин с нарушением функции почек.

Дети

ВМС Кайлина ЛНГ не применяется до установления менструального цикла.

Информация по безопасности и эффективности у подростков приведена в разделе 5.1.

Способ применения

Система должна устанавливаться врачом при соблюдении правил асептики.

ВМС Кайлина ЛНГ поставляется в стерильной упаковке, с интегрированным проводником для введения, позволяющим проводить установку одной рукой. Упаковку вскрывают только непосредственно перед установкой внутриматочной системы. Нельзя повторно стерилизовать. ВМС Кайлина ЛНГ предназначена только для однократного применения. Нельзя использовать систему, если пакет поврежден или открыт. Нельзя устанавливать систему после истечения срока годности, указанного на картонной упаковке и пакете.

Любой неиспользованный продукт или его отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

В упаковке ВМС Кайлина ЛНГ содержится памятка для пользователя. После установки системы необходимо заполнить памятку и выдать ее женщине.

Подготовка к введению

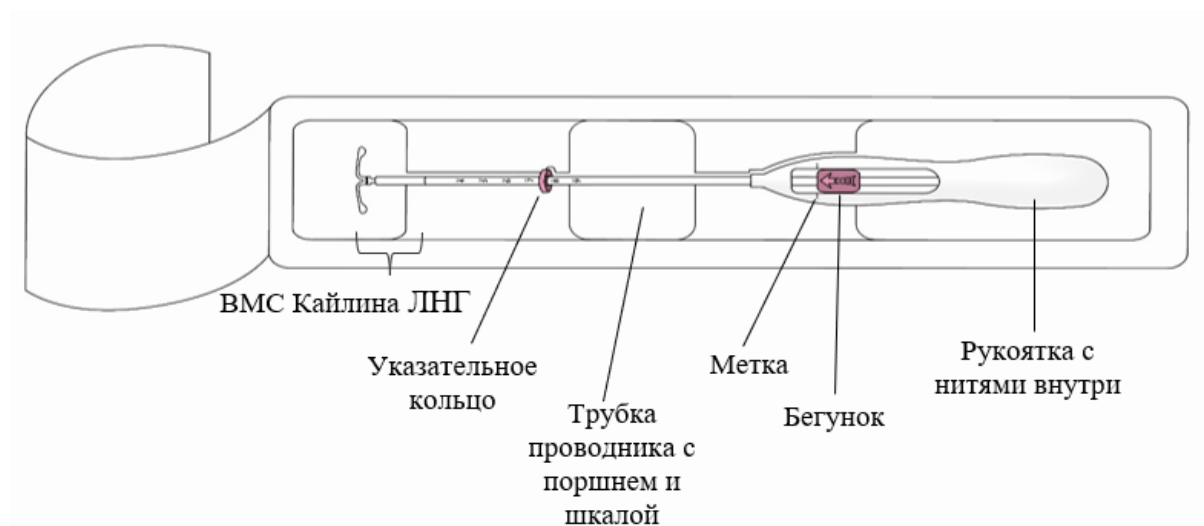
- Проведите гинекологическое обследование для установления размера и положения матки, и для исключения любых признаков острых генитальных инфекций или других противопоказаний для установки ВМС Кайлина ЛНГ. В случае сомнений в отношении наличия беременности необходимо провести тест на беременность.
- Вставьте зеркало, визуализируйте шейку матки с помощью зеркал и полностью обработайте шейку матки и влагалище подходящим раствором антисептика.
- При необходимости воспользуйтесь помощью ассистента.

- Захватите переднюю губу шейки матки держателем или другими щипцами, чтобы зафиксировать матку. В случае ретроверсии матки может быть более правильным захватить заднюю губу шейки матки. Осторожной тракцией щипцами выпрямите цервикальный канал. Щипцы должны находиться в этом положении в течение всего времени введения ВМС Кайлина ЛНГ при осторожном оттягивании шейки матки навстречу вводимому инструменту.
- Осторожно продвигая маточный зонд через цервикальный канал ко дну матки, определите направление и длину полости матки (расстояние от наружного зева шейки матки до дна матки), исключите любые признаки аномалий в полости матки (например, наличие перегородки или субмукозных миоматозных узлов) или ранее введенные и не удаленные внутриматочные контрацептивы. При затруднениях рекомендуется расширение канала, для этого следует рассмотреть применение обезболивающих препаратов и/или парацервикальной блокады.

Введение

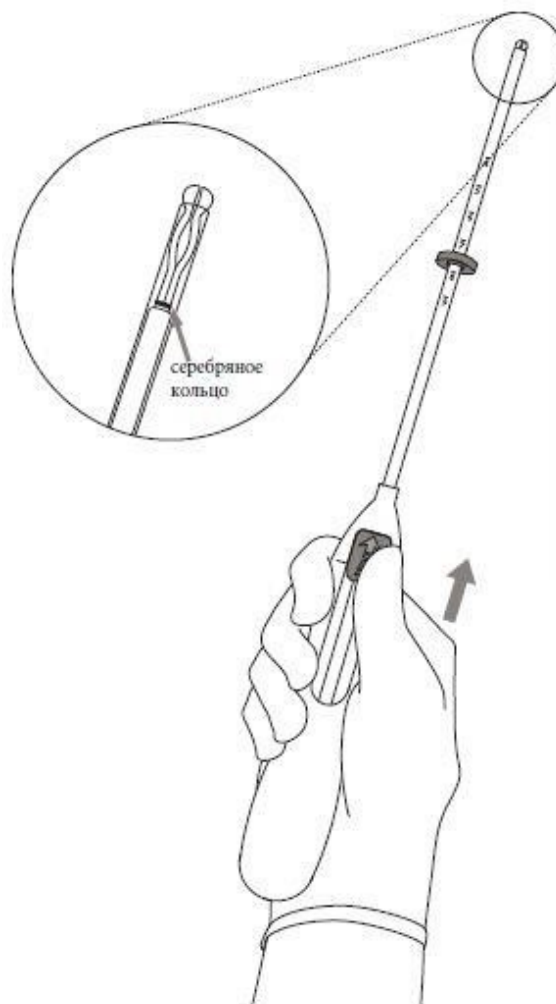
1. Вскройте полностью стерильную упаковку (Рисунок 1). После этого все манипуляции следует проводить с использованием стерильных инструментов и в стерильных перчатках.

Рисунок 1



2. Отодвиньте бегунок **вперед** по направлению стрелки в самое **дальнее положение** для того, чтобы втянуть ВМС Кайлина ЛНГ внутрь трубки-проводника (Рисунок 2).

Рисунок 2

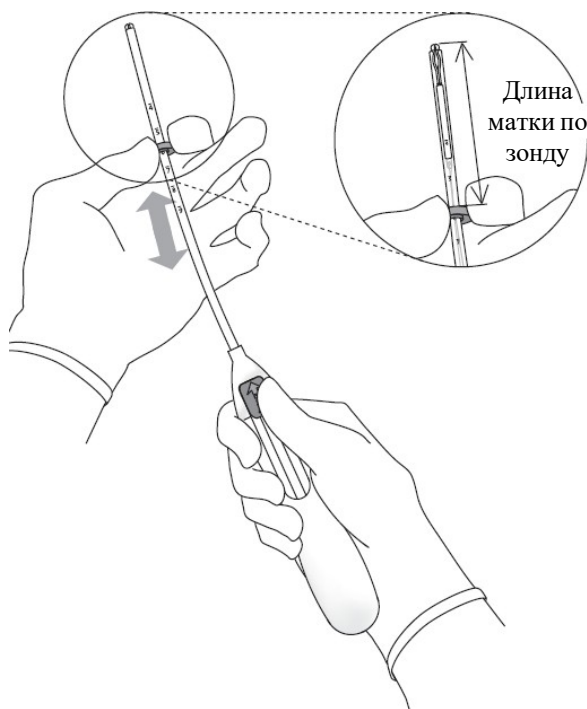


ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Не перемещайте бегунок по направлению вниз, так как это может привести к преждевременному высвобождению ВМС Кайлина ЛНГ. Если это произойдет, систему будет невозможно вновь поместить внутрь проводника.

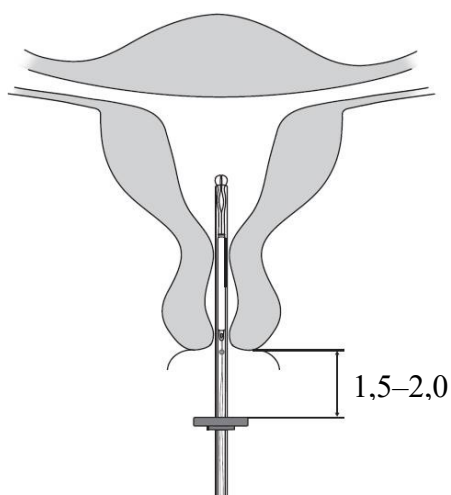
3. Удерживая бегунок в самом дальнем положении, установите **верхний край** указательного кольца в соответствии с измеренным зондом расстоянием от наружного зева до дна матки (Рисунок 3).

Рисунок 3



4. Продолжая удерживать бегунок **в самом дальнем положении**, продвигайте проводник осторожно через цервикальный канал в матку до тех пор, пока указательное кольцо не окажется на расстоянии около 1,5-2 см от шейки матки (Рисунок 4).

Рисунок 4

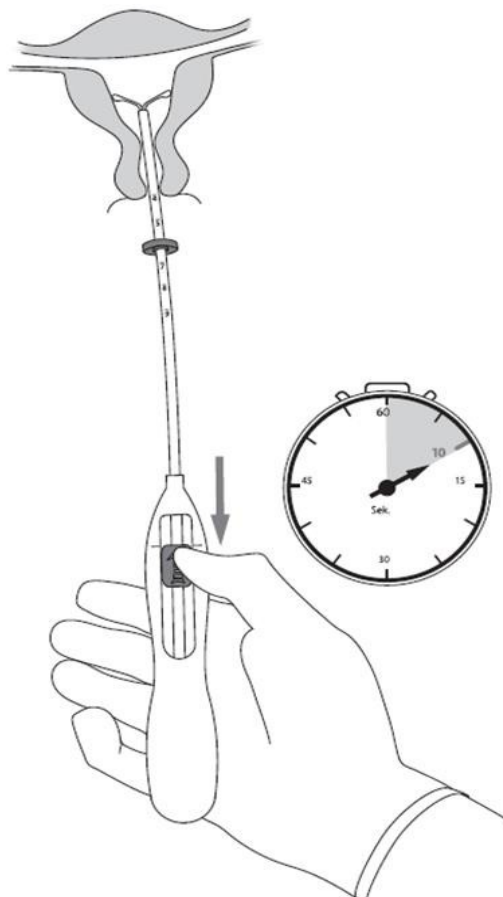


ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Не продвигайте проводник с усилием. При необходимости следует расширить цервикальный канал.

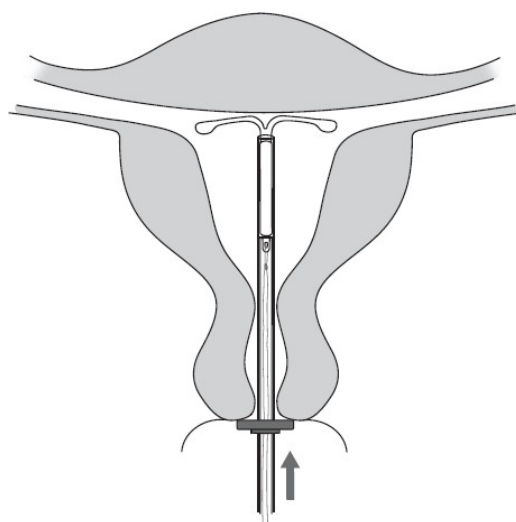
5. Держа проводник неподвижно, **отодвиньте бегунок до метки** для раскрытия горизонтальных плеч ВМС Кайлина ЛНГ (Рисунок 5). Подождите 5-10 секунд, пока горизонтальные плечи полностью не раскроются.

Рисунок 5



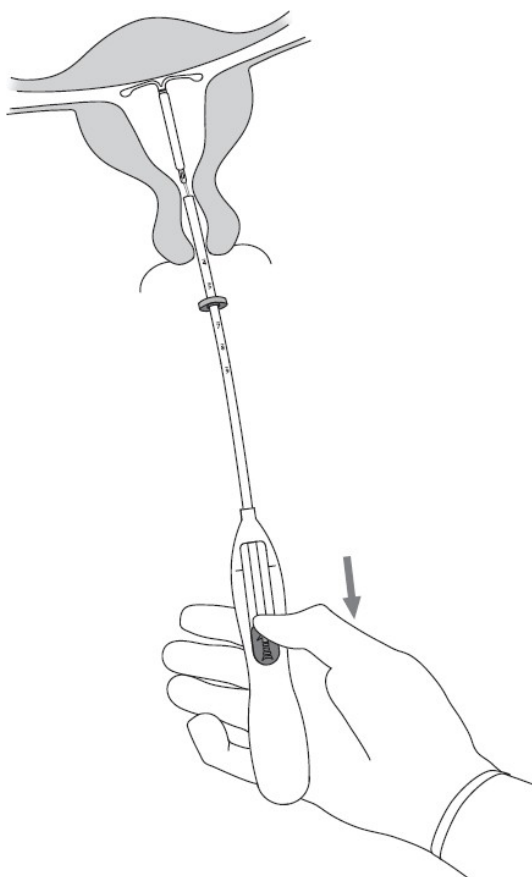
6. Осторожно продвигайте проводник внутрь в сторону дна матки до тех пор, пока **указательное кольцо не соприкоснется с шейкой матки**. Система сейчас должна находиться у дна матки (Рисунок 6).

Рисунок 6



7. Удерживая проводник в том же положении, высвободите ВМС Кайлина ЛНГ, **передвинув бегунок максимально вниз** (Рисунок 7). Удерживая бегунок в том же положении, осторожно удалите проводник, потянув за него. **Отрежьте нити** таким образом, чтобы их длина составляла 2-3 см от наружного зева шейки матки.

Рисунок 7



ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Если у Вас есть сомнения в правильности установки системы, проверьте положение ВМС Кайлина ЛНГ (например, с помощью УЗИ). Удалите систему, если она расположена в полости матки не так, как требуется. Удаленную систему вводить повторно нельзя.

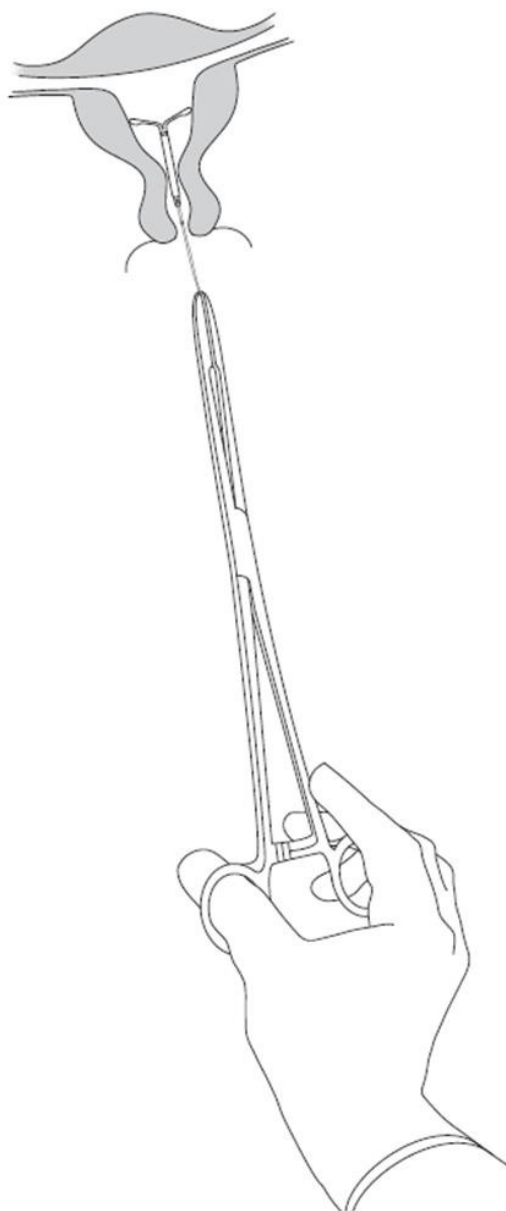
Удаление/замена ВМС Кайлина ЛНГ

Перед удалением/заменой ВМС Кайлина ЛНГ, пожалуйста, ознакомьтесь с подразделом «Введение и удаление/замена ВМС» в разделе 4.2.

ВМС Кайлина ЛНГ удаляют путем аккуратного потягивания за нити, захваченные

щипцами (Рисунок 8).

Рисунок 8



Вы можете установить новую ВМС Кайлина ЛНГ сразу же после удаления старой системы.

После удаления ВМС Кайлина ЛНГ следует проверить систему на предмет целостности.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к левоноргестрелу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6).
- Острые или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза или состояния, связанные с повышенным риском развития инфекций органов малого таза.
- Острый цервицит или вагинит.
- Послеродовой эндометрит или септический аборт в течение трех последних месяцев.
- Интраэпителиальная неоплазия шейки матки до излечения.
- Злокачественные новообразования матки или шейки матки.
- Прогестагензависимые опухоли, в том числе рак молочной железы.
- Аномальное маточное кровотечение неясной этиологии.
- Врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибромиомы, приводящие к деформации полости матки, которые могут повлиять на установку или сохранение внутриматочной системы в полости матки.
- Острые заболевания или опухоли печени.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

ВМС Кайлина ЛНГ следует применять с осторожностью после консультации со специалистом или же следует рассмотреть целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний:

- мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на транзиторную ишемию головного мозга;
- необычно сильная головная боль;
- желтуха;
- значительное повышение артериального давления;
- тяжелые нарушения артериального кровообращения, такие как инсульт или инфаркт миокарда.

Левоноргестрел в низких дозах может влиять на толерантность к глюкозе, в связи с чем следует регулярно контролировать ее концентрацию в крови у пациенток с сахарным диабетом, применяющих ВМС Кайлина ЛНГ. Как правило, у пациенток с сахарным диабетом, применяющих ВМС Кайлина ЛНГ, коррекции дозы и режима дозирования гипогликемических препаратов не требуется.

Медицинское обследование / консультация

Перед введением ВМС Кайлина ЛНГ женщину следует проинформировать о пользе и рисках, связанных с применением ВМС Кайлина ЛНГ, включая признаки и симптомы перфорации матки и риск внематочной беременности. Перед введением ВМС следует провести гинекологическое обследование и обследование молочных желез. При необходимости по решению врача следует провести исследование мазка из шейки матки. Следует исключить беременность и заболевания, передающиеся половым путем. Воспалительные заболевания органов малого таза должны быть полностью излечены до введения ВМС. Положение и размеры полости матки должны быть определены. Особенно важно правильное расположение ВМС Кайлина ЛНГ в полости матки вблизи ее дна, что обеспечивает максимальную эффективность и снижает риск экспульсии. Следует тщательно выполнять требования инструкции по установке ВМС Кайлина ЛНГ. Особое внимание следует обратить на отработку правильной техники введения системы. Установка и удаление системы могут быть сопряжены с определенными болевыми ощущениями и кровотечением. Процедура может спровоцировать вазовагальную реакцию (например, обморок или судорожный приступ у пациенток с эпилепсией). Женщину нужно повторно обследовать через 4-6 недель после установки ВМС для проверки наличия нитей и подтверждения правильного расположения системы в полости матки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. Нельзя применять ВМС Кайлина ЛНГ для посткоитальной контрацепции. ВМС Кайлина ЛНГ не изучалась для лечения обильных менструальных кровотечений или профилактики гиперплазии эндометрия на фоне заместительной терапии эстрогенами. Соответственно, ВМС Кайлина ЛНГ нельзя применять в терапевтических целях или в качестве препарата для заместительной гормональной терапии.

Внематочная беременность

По данным клинических исследований общая частота внематочной беременности у женщин на фоне применения ВМС Кайлина ЛНГ составляла 0,20 на 100 женщин-лет. Примерно в половине случаев беременность на фоне применения ВМС Кайлина ЛНГ бывает внематочной.

Женщины, планирующие использование ВМС Кайлина ЛНГ, должны быть проинформированы о признаках, симптомах и рисках развития внематочной беременности.

В случае беременности на фоне применения ВМС Кайлина ЛНГ следует провести обследование женщины для исключения внематочной локализации плодного яйца.

Женщины с внематочной беременностью в анамнезе, перенесшие операции на маточных

трубах или инфекцию органов малого таза, подвержены повышенному риску внематочной беременности.

Возможность развития внематочной беременности следует учитывать в случае появления болей внизу живота, особенно если они сочетаются с прекращением менструаций, или когда у женщины с аменореей начинается кровотечение.

Учитывая, что внематочная беременность может оказывать влияние на будущую фертильность, следует тщательно оценить у женщины соотношение «польза-риск» использования ВМС Кайлина ЛНГ индивидуально.

Влияние на характер менструальных кровотечений

У большинства женщин после установки ВМС Кайлина ЛНГ могут наблюдаться изменения в характере менструальных кровотечений. Эти изменения являются результатом прямого действия левоноргестрела на эндометрий и могут не соответствовать активности яичников.

В первые месяцы применения ВМС Кайлина ЛНГ часто отмечаются нерегулярные кровотечения/мажущие кровянистые выделения. В последующем выраженное подавление роста эндометрия приводит к снижению продолжительности и объема менструальных кровотечений. Скудные выделения нередко могут переходить в олигоменорею или аменорею.

По результатам клинических исследований нерегулярные кровотечения и/или аменорея развивались постепенно. К концу пятого года примерно у 26,4% и 22,6% женщин развивались нерегулярные кровотечения и/или аменорея соответственно.

Если менструации отсутствуют в течение 6 недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Нет необходимости в проведении повторных тестов на беременность при аменорее, если только не присутствуют другие признаки беременности.

Если кровотечения с течением времени становятся более выраженными и/или более нерегулярными, необходимо провести соответствующие диагностические мероприятия, поскольку нерегулярные кровотечения могут являться симптомом полипов, гиперплазии или рака эндометрия, а обильные кровотечения могут являться признаком незамеченной экспульсии ВМС.

Инфекции органов малого таза

Сообщалось о случаях развития инфекций органов малого таза при введении любых ВМС, как содержащих, так и не содержащих гормоны.

Несмотря на то, что ВМС Кайлина ЛНГ и проводник стерильны, за счет бактериального

загрязнения во время процедуры введения они могут приводить к попаданию бактерий в верхний отдел полового тракта. В клинических исследованиях воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) наиболее часто наблюдались вскоре после введения ВМС Кайлина ЛНГ, что соответствует опубликованным данным в отношении медьсодержащих внутриматочных спиралей, согласно которым наибольшая частота возникновения ВЗОМТ встречалась в течение первых 3 недель после установки и уменьшалась впоследствии.

Перед назначением ВМС Кайлина ЛНГ, необходимо оценить наличие у женщины факторов риска развития инфекций органов малого таза (например, наличие нескольких половых партнеров, инфекций, передаваемых половым путем, наличие ВЗОМТ в анамнезе). Инфекции органов малого таза, такие как ВЗОМТ, могут иметь серьезные последствия, приводя к нарушению репродуктивной функции и повышая риск развития внематочной беременности.

Как и при проведении других гинекологических или хирургических процедур, после введения ВМС возможно развитие тяжелых инфекций или сепсиса (в том числе сепсиса, вызванного стрептококками группы А), хотя и в крайне редких случаях.

При рецидивирующем эндометрите или других ВЗОМТ, а также при тяжелых или резистентных к лечению острых инфекциях, ВМС Кайлина ЛНГ должна быть удалена. Даже в случаях, когда лишь отдельные симптомы указывают на возможность инфекции, показаны бактериологическое исследование и мониторинг.

Экспульсия

В клинических исследованиях, в которых изучалась ВМС Кайлина ЛНГ, частота возникновения экспульсии была низкой (<4% введений) и в тех же пределах, как и для других ВМС, как содержащих, так и не содержащих гормоны. Признаки частичной или полной экспульсии ВМС Кайлина ЛНГ могут включать кровотечение или боль, однако выпадение ВМС также может произойти незаметно для женщины, что приводит к прекращению контрацептивного действия. Поскольку ВМС Кайлина ЛНГ, как правило, уменьшает менструальную кровопотерю, ее увеличение может указывать на экспульсию ВМС.

Риск экспульсии повышен:

- у женщин с обильными менструальными кровотечениями в анамнезе;
- у женщин с индексом массы тела (ИМТ) выше нормальных значений на момент введения; этот риск постепенно увеличивается с увеличением ИМТ.

Необходимо проконсультировать женщину о возможных признаках экспульсии и

проинструктировать ее, как проверять нити ВМС Кайлина ЛНГ. Следует рекомендовать женщине связаться с лечащим врачом в случае, если не удастся нащупать нити, а также применять барьерные методы контрацепции (такие как презервативы) до подтверждения расположения ВМС Кайлина ЛНГ.

Частичная экспульсия может уменьшить эффективность ВМС Кайлина ЛНГ.

Частично выпавшая ВМС Кайлина ЛНГ должна быть удалена. Новая система может быть установлена в момент удаления предыдущей ВМС при условии исключения беременности.

Перфорация

Перфорация или пенетрация тела или шейки матки могут происходить в основном во время введения ВМС, хотя могут не обнаруживаться в течение некоторого времени после введения и снижать эффективность ВМС Кайлина ЛНГ. В случае затруднений при введении ВМС Кайлина ЛНГ и/или возникновении сильной боли или кровотечения во время или после введения, следует немедленно предпринять необходимые меры для исключения перфорации стенки матки, такие как гинекологическое обследование и УЗИ. В случае перфорации матки систему следует удалить, может потребоваться хирургическое вмешательство.

В крупном проспективном неинтервенционном когортном исследовании у женщин, применяющих ВМС (N=61448 женщин) с периодом наблюдения 1 год, частота перфораций составляла 1,3 (95% ДИ: 1,1 – 1,6) на 1000 введений во всей когорте исследования; 1,4 (95% ДИ: 1,1 – 1,8) на 1000 введений в когорте исследования с другой левоноргестрел-высвобождающей ВМС и 1,1 (95% ДИ: 0,7 – 1,6) на 1000 введений в когорте с медьсодержащей ВМС.

Исследование продемонстрировало, что как грудное вскармливание на момент введения ВМС, так и введение ВМС в период до 36 недель после родов были ассоциированы с повышенным риском перфорации (см. Таблицу 1). Оба фактора риска не зависели от типа применяемой ВМС.

Таблица 1. Частота перфораций на 1000 введений для всей когорты исследования с периодом наблюдения 1 год, стратифицированная по грудному вскармливанию и времени после родов при введении ВМС

	Грудное вскармливание на момент введения	Нет грудного вскармливания на момент введения
Введение через ≤ 36 недель	5,6	1,7

после родов	(95% ДИ: 3,9 – 7,9, n=6047 введений)	(95% ДИ: 0,8 – 3,1, n=5927 введений)
Введение через >36 недель после родов	1,6 (95% ДИ: 0,0 – 9,1, n=608 введений)	0,7 (95% ДИ: 0,5 – 1,1, n=41910 введений)

В этом же исследовании в рамках продленного периода наблюдения до 5 лет в подгруппе женщин (N = 39009 женщин, применяющих другую левоноргестрел-высвобождающую ВМС или медьсодержащую ВМС, для 73% этих женщин данные были доступны за весь период наблюдения) частота перфораций, обнаруженных в разное время в течение всего 5-летнего периода, составила 2,0 (95% ДИ: 1,6 – 2,5) на 1000 введений. Как грудное вскармливание на момент введения, так и введение до 36 недель после родов были подтверждены как факторы риска также и в подгруппе с 5-летним периодом наблюдения. Риск перфорации может быть повышен у женщин с фиксированной ретроверсией матки. Повторный осмотр после введения ВМС Кайлина ЛНГ следует проводить в соответствии с инструкциями, изложенными в подразделе «Медицинское обследование/консультация», которые могут быть адаптированы в соответствии с клиническими показаниями при наличии у женщины факторов риска перфорации матки.

Потеря нитей

Если при последующих после введения ВМС гинекологических обследованиях нити для удаления ВМС не удастся обнаружить в области шейки матки, необходимо исключить экспульсию или беременность. Нити могут быть втянуты в полость матки или цервикальный канал и становиться вновь видимыми во время следующей менструации. Если беременность исключена, месторасположение нитей обычно удается определить с помощью осторожного зондирования соответствующим инструментом. Если обнаружить нити не удастся, необходимо рассмотреть возможность перфорации стенки матки или экспульсии ВМС из полости матки. Чтобы определить правильность расположения системы, можно использовать УЗИ. В случае его недоступности или неинформативности для определения расположения ВМС Кайлина ЛНГ можно использовать рентгенологическое исследование.

Кисты яичников/увеличенные фолликулы в яичниках

Поскольку контрацептивный эффект ВМС Кайлина ЛНГ обусловлен, главным образом, местным действием в матке, у женщин репродуктивного возраста обычно не наблюдается изменений функции яичников, включая регулярное развитие фолликулов,

выход ооцита и атрезию фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается, и фолликулогенез может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичников. О кистах яичника (включая геморрагические кисты яичника и разрыв кисты яичника) сообщалось в ходе клинических исследований как о нежелательных реакциях, по крайней мере, однократно примерно у 22,2% женщин, использующих ВМС Кайлина ЛНГ. В большинстве случаев эти кисты не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они могут сопровождаться болью внизу живота или болью при половом контакте.

В большинстве случаев увеличенные фолликулы исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, рекомендуется продолжать наблюдение с помощью УЗИ, а также других надлежащих лечебных и диагностических мероприятий. В редких случаях приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

Нарушения психики

Подавленное настроение и депрессия – хорошо известные побочные эффекты при применении гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8.). Депрессия может носить серьезный характер и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Следует проинформировать женщину о необходимости консультации с врачом в случае изменения настроения и депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на ВМС Кайлина ЛНГ

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов.

Вещества, повышающие клиренс левоноргестрела, например:

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный. Влияние данных веществ на контрацептивную эффективность ВМС Кайлина ЛНГ не известно, но предполагается, что оно не имеет важного значения в связи с местным механизмом действия.

Вещества с различным влиянием на клиренс левоноргестрела, например:

При совместном применении с половыми гормонами многие ингибиторы протеазы ВИЧ, а также нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут как увеличивать, так и уменьшать концентрацию гестагена в плазме крови.

Вещества, снижающие клиренс левоноргестрела (ингибиторы ферментов), например: Сильные и умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать концентрации гестагена в плазме крови.

Примечание: для определения потенциального взаимодействия следует принимать во внимание рекомендации по применению сопутствующего лекарственного средства.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Тестирование не в рамках клинических исследований других левоноргестрел-высвобождающих ВМС с тем же размером серебряного кольца и Т-образного корпуса показало, что МРТ у пациентки после установки ВМС Кайлина ЛНГ (МР-совместимой) может быть безопасно проведено при следующих условиях:

- напряженность магнитного поля 3 Тесла и менее;
- пространственный градиент поля 36000 Гаусс/см (360 Тл/м) и менее
- максимальный средний удельный коэффициент поглощения всем телом (SAR) 4 Вт/кг с методом контроля первого уровня в течение 15 минут непрерывного сканирования.

Вышеупомянутые левоноргестрел-высвобождающие ВМС при тестировании не в рамках клинических исследований вызывали повышение температуры, равное или менее 1,8 °С при максимальном среднем удельном коэффициенте поглощения всем телом (SAR) 2,9 Вт/кг в течение 15 минут сканирования МРТ при 3 Тл с использованием катушки приема/передачи в системе.

Небольшой дефект визуализации может возникнуть, если зона интереса является той же зоной или относительно близкой к расположению ВМС Кайлина ЛНГ.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ВМС Кайлина ЛНГ противопоказано при беременности или подозрении на нее (см. раздел 4.3).

Если беременность возникает у женщины во время применения ВМС Кайлина ЛНГ, следует удалить ВМС как можно скорее, так как любой внутриматочный контрацептив,

оставленный *in situ*, повышает риск самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Удаление ВМС Кайлина ЛНГ также может привести к самопроизвольному аборту. Необходимо исключить внематочную беременность.

Если женщина хочет сохранить беременность и ВМС удалить невозможно, следует проинформировать пациентку о рисках, а также о возможных последствиях преждевременных родов для ребенка. В подобных случаях за течением беременности следует тщательно наблюдать. Женщине следует объяснить, что она должна сообщать врачу обо всех симптомах, позволяющих предположить осложнения беременности, в частности, о появлении боли спастического характера внизу живота, сопровождающейся повышением температуры тела.

Кроме того, нельзя исключить повышенный риск вирилизирующего действия на плод женского пола вследствие внутриматочного высвобождения левоноргестрела. Были единичные случаи маскулинизации наружных половых органов плода женского пола после локального воздействия левоноргестрела во время беременности с применением левоноргестрел-содержащих ВМС.

Лактация

В целом, применение любого контрацептива, содержащего только прогестаген, не оказывает вредного влияния на рост и развитие ребенка через 6 недель после родов. Левоноргестрел-высвобождающая ВМС не оказывает влияния на количество или качество грудного молока. Небольшое количество прогестагена (около 0,1% дозы левоноргестрела) может поступить в организм ребенка при грудном вскармливании.

Фертильность

Использование левоноргестрел-высвобождающих ВМС не оказывает влияния на фертильность в будущем. После удаления ВМС фертильность у женщины восстанавливается (см. раздел 5.1.).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

ВМС Кайлина ЛНГ не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

После установки ВМС Кайлина ЛНГ у большинства женщин наблюдается изменение

характера менструальных кровотечений. На протяжении использования препарата частота аменореи и нечастых кровотечений повышается, а частота продолжительных, нерегулярных и частых кровотечений снижается.

В клинических исследованиях наблюдался следующий характер кровотечений:

- в первые 90 дней использования системы менее чем у 1 % женщин наблюдалась аменорея, у 10 % - нечастые кровотечения, у 25 % – частые кровотечения, у 57 % – продолжительные кровотечения* и у 43 % – нерегулярные кровотечения;
- во второй 90-дневный период использования системы у 5 % женщин наблюдалась аменорея, у 20 % – нечастые кровотечения, у 10 % – частые кровотечения, у 14 % – продолжительные кровотечения* и у 25 % – нерегулярные кровотечения;
- в конце первого года использования у 12 % женщин наблюдалась аменорея, у 26 % – нечастые кровотечения, у 4 % – частые кровотечения, у 6 % – продолжительные кровотечения* и у 17 % – нерегулярные кровотечения.
- в конце 3-го года использования системы у 20 % женщин наблюдалась аменорея, у 26 % – нечастые кровотечения, у 2 % – частые кровотечения, у 2 % – продолжительные кровотечения* и у 10 % – нерегулярные кровотечения.
- в конце 5-го года использования системы у 23 % женщин наблюдалась аменорея, у 26 % – нечастые кровотечения, у 2 % – частые кровотечения, у 1 % – продолжительные кровотечения* и у 9 % – нерегулярные кровотечения.

* - женщины с продолжительными кровотечениями могут быть также включены в другие категории (кроме аменореи).

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные в таблице нежелательные реакции, зарегистрированные при применении ВМС Кайлина ЛНГ, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ:

очень часто ($\geq 1/10$)

часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$)

нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$)

редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)

очень редко ($< 1/10000$)

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Психические нарушения		подавленное настроение/	

		депрессия, снижение либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень	
Нарушения со стороны сосудов		головокружение	
Желудочно-кишечные нарушения	боли в животе/боли в области таза	тошнота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	акне/ себорея	алопеция	гирсутизм
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	изменения характера кровотечений, включая увеличение или уменьшение объема менструальных кровотечений, мажущие выделения, нечастые кровотечения и аменорею, кисты яичника*, вульвовагинит	инфекции органов малого таза, дисменорея, боли/ дискомфорт в молочной железе, экспульсия ВМС (полная и частичная), выделения из половых путей	перфорация матки (включая пенетрацию)**
Лабораторные и инструментальные данные		увеличение массы тела	

* - в клинических исследованиях кисты яичников регистрировались как нежелательные реакции в случаях, если они были патологическими, нефункциональными и/или имели диаметр более 3 см по данным УЗИ.

** - эта частота основана на данных крупного проспективного неинтервенционного когортного исследования с участием женщин, применяющих другую левоноргестрел-высвобождающую ВМС или медьсодержащую ВМС, которое показало, что период грудного вскармливания во время введения системы и введение ВМС в период до 36 недель после родов являются независимыми факторами риска перфорации (см. раздел 4.4). В клинических исследованиях с ВМС Кайлина ЛНГ, в которых не были включены женщины в период грудного вскармливания, частота перфорации была «редкой».

Описание отдельных нежелательных реакций

При использовании других левоноргестрел-высвобождающих ВМС отмечались случаи повышенной чувствительности к левоноргестрелу, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек.

Если у женщины с установленной ВМС Кайлина ЛНГ наступает беременность, относительная вероятность того, что эта беременность может быть внематочной, повышается (см. раздел 4.4).

Нити для удаления системы могут ощущаться партнером при половом контакте.

Следующие нежелательные реакции отмечались в связи с проведением процедуры установки или удаления ВМС Кайлина ЛНГ:

- боль, кровотечение после установки системы, вазовагальная реакция на введение, проявляющаяся головокружением или обмороком. Процедура может спровоцировать судорожный приступ у пациенток с эпилепсией.

После установки других ВМС сообщалось о случаях развития сепсиса (в том числе сепсиса, вызванного стрептококками группы А) (см. раздел 4.4).

Дети

Ожидается, что профиль безопасности ВМС Кайлина ЛНГ для девочек-подростков в возрасте до 18 лет будет таким же, как и для женщин 18 лет и старше. Информацию о безопасности применения у подростков см. в разделе 5.1.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Не применимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие средства, применяемые в гинекологии; контрацептивы для местного применения; внутриматочные контрацептивы.

Код АТХ: G02BA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

ВМС Кайлина ЛНГ, высвобождающая левоноргестрел, оказывает главным образом местное гестагенное действие. Гестаген левоноргестрел высвобождается непосредственно в полости матки.

Высокая концентрация левоноргестрела в эндометрии способствует снижению чувствительности его эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий относительно невосприимчивым к циркулирующему эстрадиолу и оказывая сильное антипролиферативное действие. При применении ВМС Кайлина ЛНГ наблюдаются морфологические изменения в эндометрии и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. Увеличение вязкости секрета шейки матки предупреждает проникновение сперматозоидов в полость матки. Локальные изменения в матке и маточных трубах подавляют подвижность и функцию сперматозоидов, предотвращая оплодотворение. В клинических исследованиях ВМС Кайлина ЛНГ овуляция наблюдалась у большинства женщин в исследуемой подгруппе: у 23 из 26 женщин – в первый год после введения ВМС, у 19 из 20 женщин – в течение второго года и у 16 из 16 женщин – во время третьего года применения. В течение четвертого года после введения ВМС овуляция наблюдалась у одной женщины, оставшейся в данной подгруппе; на пятый год применения ни одной женщины в подгруппе не осталось.

Клиническая эффективность и безопасность

Контрацептивная эффективность ВМС Кайлина ЛНГ оценивалась в клиническом исследовании с участием 1452 женщин в возрасте 18-35 лет, включая 574 (39,5 %) нерожавших женщин, у 482 женщин из них (84,0 %) до введения ВМС Кайлина ЛНГ не было беременности.

Индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин в течение года) составил приблизительно 0,16 в течение 1 года (95 % доверительный интервал 0,02-0,58) и 0,29 в течение 5 лет (95 % доверительный интервал 0,16-0,50). Частота неэффективности метода (включая также беременность, возникшую на фоне невыявленной экспульсии или перфорации) составила примерно 0,2 % через 1 год, а

кумулятивная частота неэффективности метода в течение 5 лет составила 1,4 %. Применение левоноргестрел-высвобождающих ВМС не оказывает влияния на фертильность в будущем. Результаты исследования при применении ВМС Кайлина ЛНГ в течение 5 лет свидетельствуют о том, что у 116 женщин из 163 (71,2%), желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 месяцев после удаления системы. На фоне ВМС Кайлина ЛНГ изменение характера менструаций является результатом прямого действия левоноргестрела на эндометрий и может не отображать овариального цикла. Четкой взаимосвязи между развитием фолликулов, овуляцией и концентрацией эстрадиола и прогестерона в плазме крови у женщин с различным характером менструаций не прослеживается. В первые месяцы после установки ВМС Кайлина ЛНГ во время процесса подавления пролиферации эндометрия может наблюдаться усиление кровоточивости/кровянистых выделений из полости матки. Последующее выраженное подавление эндометрия ведет к уменьшению продолжительности и объема менструальных кровотечений у женщин, применяющих ВМС Кайлина ЛНГ. Скудные менструации часто переходят в олигоменорею или аменорею. При этом функция яичников и концентрация эстрадиола в крови остаются нормальными, даже при развитии аменореи у пользователей ВМС Кайлина ЛНГ.

Дети

Профиль безопасности другой ВМС, высвобождающей низкие дозы левоноргестрела, наблюдавшийся в исследовании с участием 304 подростков, соответствовал таковому у взрослой популяции. Ожидается, что эффективность будет одинаковой для подростков в возрасте до 18 лет и для пациенток в возрасте 18 лет и старше (см. раздел 4.2.).

5.2 Фармакокинетические свойства

Действующее вещество ВМС Кайлина ЛНГ – левоноргестрел. Левоноргестрел высвобождается напрямую в полость матки.

Кривая высвобождения левоноргестрела *in vivo* характеризуется резким начальным снижением, которое постепенно замедляется, приводя к небольшим изменениям через 1 год, до конца планируемого 5-летнего периода использования. Ожидаемая скорость высвобождения левоноргестрела *in vivo* для разных временных точек приведена в таблице 2.

Таблица 2. Ожидаемая скорость высвобождения левоноргестрела in vivo, основанная на данных остаточного содержания ex vivo

Время после введения	Ожидаемая скорость высвобождения левоноргестрела <i>in vivo</i> (мкг/24 часа)
через 24 дня	17,5
через 60 дней	15,3
через 1 год	9,8
через 3 года	7,9
через 5 лет	7,4
В среднем в течение 1 года	12,6
В среднем в течение 5 лет	9,0

Абсорбция

Выделение левоноргестрела в полость матки начинается сразу после введения ВМС. Более чем 90 % выделенного левоноргестрела имеет системную доступность. Максимальная концентрация левоноргестрела в сыворотке крови достигается в течение первых 2 недель после введения ВМС Кайлина ЛНГ. Через 7 дней после введения ВМС Кайлина ЛНГ концентрация левоноргестрела составила 162 пг/мл (5-й/95-й процентиль: 81–308 пг/мл). Затем происходит постепенное снижение концентрации левоноргестрела в сыворотке крови, которая достигает среднего уровня 91 пг/мл (5-й/95-й процентиль: 47 - 170 пг/мл) через 3 года и 83 пг/мл (5-й/95-й процентиль: 45 - 153 пг/мл) через 5 лет. При применении левоноргестрел-высвобождающей ВМС высокая местная экспозиция действующего вещества в полости матки приводит к высокому градиенту концентрации в направлении от эндометрия к миометрию (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в миометрии более чем в 100 раз) и низким концентрациям левоноргестрела в сыворотке крови (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в плазме крови более чем в 1000 раз).

Распределение

Левоноргестрел неспецифически связывается с альбумином сыворотки крови и специфично с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Менее 2 % циркулирующего левоноргестрела представлено в виде свободного стероида. Левоноргестрел связывается с высокой степенью аффинности с ГСПГ. Соответственно, изменения в концентрации ГСПГ в сыворотке крови приводят к повышению (при более высоких концентрациях ГСПГ) или снижению (при более низких концентрациях ГСПГ) общей концентрации левоноргестрела в сыворотке крови. Концентрация ГСПГ в среднем снижается примерно на 30 % в течение первых 3 месяцев после установки ВМС Кайлина ЛНГ и остается относительно стабильной на протяжении 5-летнего периода применения. Средний кажущийся объем распределения левоноргестрела составляет

около 106 литров.

Биотрансформация

Левоноргестрел в значительной степени метаболизируется. Наиболее важными путями метаболизма являются редукция $\Delta 4$ -3-оксогруппы и гидроксирование в положениях 2 α , 1 β и 16 β с последующей конъюгацией. CYP3A4 является основным изоферментом, участвующим в окислительном метаболизме левоноргестрела. Имеющиеся данные *in vitro* позволяют предположить, что реакции биотрансформации, опосредованные CYP, могут быть незначительными для левоноргестрела по сравнению с редукцией и конъюгацией.

Элиминация

Общий клиренс левоноргестрела из плазмы крови составляет приблизительно 1,0 мл/мин/кг. В неизменном виде левоноргестрел выводится лишь в следовых количествах. Метаболиты выводятся через кишечник и почками в примерном соотношении 1:1. Период полувыведения составляет примерно 1 сутки.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетика левоноргестрела зависит от концентрации ГСПГ, на которую влияют эстрогены и андрогены. Снижение концентрации ГСПГ, приводящее к снижению общей концентрации левоноргестрела в сыворотке крови, указывает на нелинейный характер фармакокинетики левоноргестрела в отношении времени. При этом не ожидается влияния на эффективность, учитывая, главным образом местное воздействие ВМС Кайлина ЛНГ.

Этнические различия

Было проведено исследование III фазы длительностью 3 года в Азиатско-Тихоокеанском регионе (93 % азиаток и 7 % женщин других этнических групп) при применении других низкодозированных левоноргестрел-высвобождающих ВМС. Сравнение фармакокинетических характеристик левоноргестрела в азиатской популяции данного исследования с европеоидной популяцией из другого исследования III фазы не показало клинически значимых различий в системной экспозиции и других фармакокинетических параметрах. Кроме того, скорость высвобождения левоноргестрела в сутки из левоноргестрел-высвобождающих ВМС была одинаковой в обеих популяциях. Фармакокинетических различий у женщин различной этнической принадлежности на фоне применения ВМС Кайлина ЛНГ не ожидается.

Дети

В однолетнем исследовании III фазы при использовании других низкодозированных левоноргестрел-высвобождающих ВМС у 283 подростков, достигших менархе (средний возраст 16,2 лет, интервал от 12 до 18 лет), анализ фармакокинетики выявил незначительное повышение (примерно на 10 %) расчетной концентрации левоноргестрела в сыворотке крови в сравнении со взрослыми. Этот показатель в целом коррелирует с более низкой массой тела у подростков. Тем не менее, рассчитанные пределы для подростков не выходят за рамки пределов, рассчитанных для взрослых, и демонстрируют высокое сходство. Предполагается, что при применении ВМС Кайлина ЛНГ различия в фармакокинетики у подростков и взрослых отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Полидиметилсилоксановый эластомер

Кремния диоксид коллоидный безводный

Полиэтилен

Бария сульфат

Полипропилен

Фталоцианин меди

Серебро

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (пакет в коробке).

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

1 систему внутриматочную терапевтическую помещают в пакет из пленки из полиэтилентерефталата, модифицированной гликолем, запечатанной нетканым материалом белого цвета с клеящим покрытием.

По 1 стерильному пакету вместе с листком-вкладышем (брошюрой для пациента и инструкцией для врача по введению ВМС), а также памяткой для пользователя помещают в коробку из картона, упакованную в прозрачную пленку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

ВМС Кайлина ЛНГ поставляется в стерильной упаковке, которую вскрывают только непосредственно перед установкой внутриматочной системы. Система должна устанавливаться врачом при соблюдении правил асептики. Нельзя использовать систему, если пакет поврежден или открыт. Любой неиспользованный продукт или его отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лехеркузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Телефон: +7 495 231 12 00

www.bayer.ru

В Республике Беларусь

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Телефон: +375 17 239 54 20

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005196)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15.04.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кайлина ЛНГ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>