

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизви 60 микрограма/24 часа + 13 микрограма/24 часа трансдермален пластир
Lisvy 60 micrograms/24 hours + 13 micrograms/24 hours transdermal patch

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Клас. Рег. №	20140178
Съдържание №	86/М/М/М/М-91814
	04-07-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки трансдермален пластир 11 cm² съдържа 2,10 mg гестоден (gestodene) и 0,55 mg етинилестрадиол (ethinylestradiol).

Всеки трансдермален пластир освобождава освобождава 60 микрограма гестоден (gestodene) за 24 часа и 13 микрограма етинилестрадиол (ethinylestradiol) за 24 часа (еквивалентно на перорални дози от 20 микрограма) за 24 часа.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир.

Тънък матричен-тип трансдермален пластир, състоящ се от пет слоя.

Пластирът е кръгъл, прозрачен, и е с размер 11 cm². От залепващата се страна пластирът е покрит с лъскава прозрачна подложка с квадратна форма, състояща се от две части.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хормонална контрацепция при жени.

Лизви е предназначен за жени във фертилна възраст. Безопасността и ефикасността са установени при жени на възраст от 18 до 45 години.

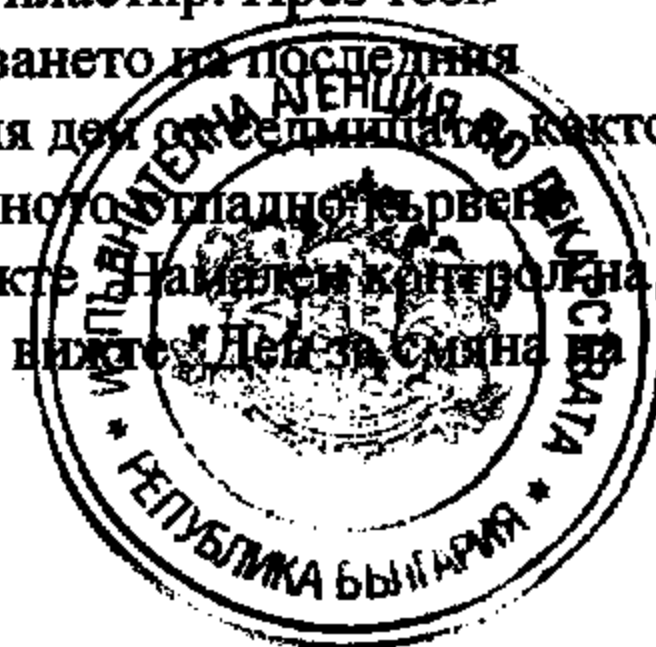
При вземане на решение за предписване на Лизви трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Лизви в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лизви се използва в цикъл от по 28 дни (4-седмици):

В продължение на три последователни седмици (21 дни), се поставя по един нов пластир на седмица, а използваният пластир се отстранява. На четвъртата седмица не се поставя пластир. През този период се очаква да се появи отпадно кървене. Една седмица след отстраняването на последния пластир започва нов 4-седмичен цикъл с прилагане на нов пластир (на същия ден от седмицата, както и предходния, "Ден за смяна на пластира"), независимо от това дали обичайното отпадно кървене продължава или е спряло. Ако обичайното отпадно кървене не се появи, вижте "Най-лесен контролен цикъл" в точка 4.4. За точната схема кога да се приложи/отстрани пластир, вижте "Ден за смяна на пластира" в точка "Как да използвате Лизви".



Кога да започнете да използвате Лизви за първи път

- Без предходна употреба на хормонален контрацептив (през последния месец)
Пластирът трябва да се постави на първия ден от естествения цикъл на жената (т.е. първия ден на менструалното кървене). Допуска се започване в дните 2-5, но по време на първия цикъл трябва да се използва бариерен метод през 7-те дни, в които се носи първият пластир.

- Преминаване от комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран (пер)орален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или друг трансдермален пластир)

За предпочитане е пластирът да се постави в деня след последната хормон-съдържаща КОК таблетката, но най-късно в деня след обичайния при КОК интервал без прием на таблетки или интервал с таблетки без хормон при КОК.

При преминаване от вагинален пръстен или друг трансдермален пластир, жената трябва да приложи пластира за предпочитане в деня на отстраняването на последния пръстен или пластир от опаковката за един цикъл, но най-късно тогава, когато би следвало да бъде следващото планово приложение.

- Преминаване от метод, базиран единствено на прогестерон (хапче, съдържащо само прогестоген, инжекция, имплантат) или прогестерон-освобождаваща вътрематочна система (ВМС)

Жената може да премине всеки ден от хапче, съдържащо прогестерон (от имплантат или ВМС, в деня на отстраняването им, или от инжекционно средство, когато би следвало да бъде поставена следващата инжекция). Във всички тези случаи, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително бариерен метод по време на 7-те дни на носене на първия пластир.

- След аборт в първия триместър

Жената може да започне незабавно приложението. При това не е необходимо тя да предприема допълнителни мерки за контрацепция.

- След раждане или аборт във втория триместър

Жените трябва да бъдат съветвани да започват употребата по време на Дни 21 до 28 след раждане или след аборт във втория триместър. При по-късно започване на употребата, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително бариерен метод по време на 7-те дни на носене на първия пластир. Ако обаче вече е имала полов контакт, първо трябва да се изключи евентуална бременност преди започване прилагането на Лизви или жената трябва да изчака първата си менструация.

За кърмещи жени вижте точка 4.6.

Как да използвате Лизви

Лизви се използва в цикли от по 28 дни (4-седмици - 1 пластир на седмица в продължение на 3 седмици, последвани от интервал от 7 дни, през който не се поставя пластир). Трябва да се носи само по един пластир по едно и също време. Всеки следващ цикъл започва веднага след интервала без поставяне на пластир на предишния цикъл, независимо от това дали обичайното отпадно кървене продължава или е спряло.

- Ден за смяна на пластира

Всеки следващ нов пластир трябва да се поставя в един и същ ден от седмицата. Това е т.нар. "Ден за смяна на пластира". Например, ако първия пластир е бил поставен в неделя, всички следващи пластири трябва да се прилагат в неделя. Трябва да се носи само по един пластир по едно и също време.

1-ви пластир Ден 1: поставяне на 1-ви пластир (за жени, които сега започват да използват Лизви, вижте „Кога да започнете да използвате Лизви за първи път“)

2-ри пластир Ден 8: отстраняване на 1-ви пластир и незабавно поставяне на 2-ри пластир

3-ти пластир Ден 15: отстраняване на 2-ри пластир и незабавно поставяне на 3-ти пластир

Без пластир Ден 22: отстраняване на 3-ти пластир (без пластир в Дни 22-28)



Отстраняването на пластира става в същия ден от седмицата ("Ден за смяна на пластира"). Смяната на пластира може да става по всяко време в "Деня за смяна на пластира". Следващите цикли започват в същия "Ден за смяна на пластира", след 7-дневния интервал без пластир (Дни 22-28).

- **Дни без пластир**

Не се носи пластир от Ден 22 (след отстраняване на 3-тия пластир) до Ден 28 ("Четвърта седмица").

При никакви обстоятелства не трябва да има интервал по-дълъг от 7 дни без пластир между циклите.

Ако дните без носене на пластир са повече от седем **Е ВЪЗМОЖНО ЖЕНАТА ДА НЕ Е ЗАЩИТЕНА ОТ ЗАБРЕМЕНЯВАНЕ**. Нов цикъл трябва да започне чрез прилагане на нов пластир веднага щом жената забележи, че е пропусна своевременното начало на нов цикъл и през следващите седем дни трябва да се използва подсигуриращо контрацептивно средство като например презервативи, спермицид или диафрагма. Както при използването на КОК, рискът от овулация нараства с всеки изминал ден след края на препоръчителния период без лекарство.

Ако по време на подобен удължен интервал без носене на пластир е осъществено полово сношение, трябва да се има предвид, че е възможно забременяване.

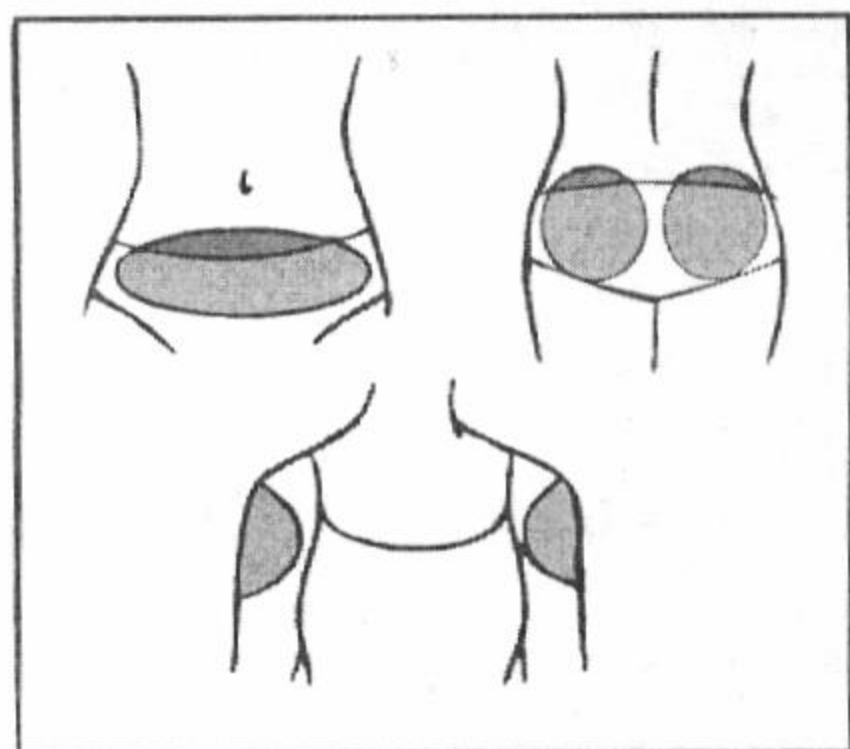
Вижте също "Поведение при паднали, пропуснати или неподменени пластири".

Начин на приложение

Път на въвеждане: Трансдермално приложение.

Къде да поставяте пластира

Пластир трябва да се прилага само на някои от следните места (виж фигурата по-долу): на корема, седалището, външната горната част на ръката.



Трябва да се избягват области, в които пластирът може да бъде отлепен в резултат на триене (напр. областта на колана на дрехите).

Пластирът трябва да се прилага върху чиста, суха, здрава, без изменения и за предпочитане неокосмена кожа.

Лизви не трябва да се поставя върху кожа, която е мазна, зачервена, раздразнена, с порязвания или с други увреждания.

Пластирите не трябва да се поставят върху гърдите.

За да се избегне нарушаване на адхезивните свойства на Лизви в областта, където той е поставен или ще бъде поставен, не трябва да се използват гримове, кремове, лосиони, пудри или други продукти за локално приложение.

Местата на приложение трябва да се сменят. Това може да стане като се използват различни участъци на едно и също място за приложение. Например, жената може да редува лявата и дясната част на корема, лявата и дясната част на седалището или по-горна част на ръката.



Също така жената може да използва различно място за поставяне всяка седмица (например една седмица – външната горна част на ръката, през следващата седмица – корема).

Всеки ден жената трябва да оглежда своя пластир, за да се увери, че е добре залепен.

Моля, обърнете внимание

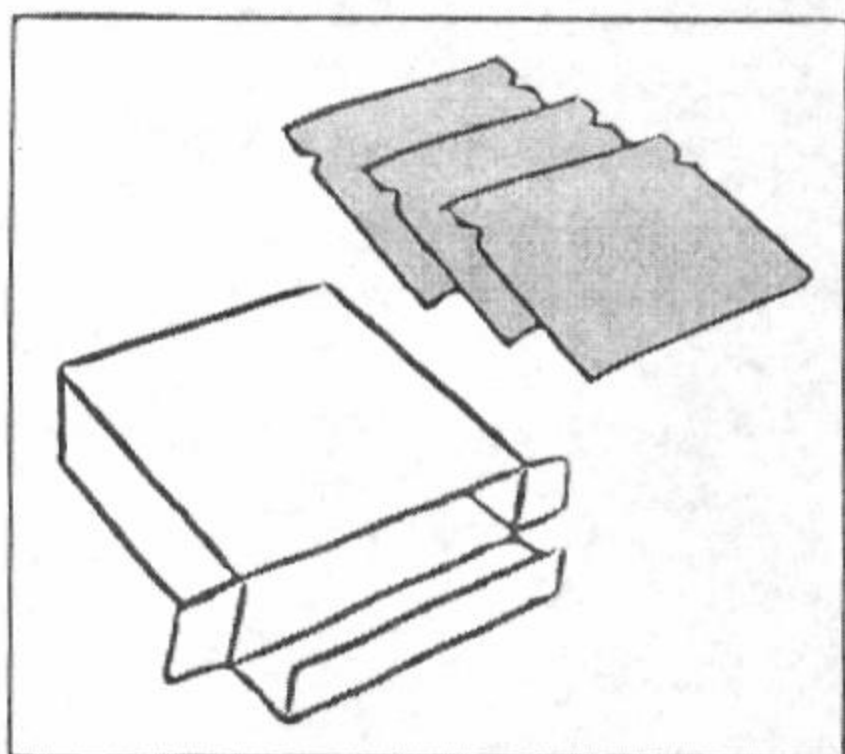
- Трябва да се носи само по един пластир по едно и също време.
- Ако пластирът е поставен правилно, жената може да се къпе във вана или под душ, както обикновено.
- Прозрачният пластир има защита срещу УВ/слънчеви лъчи, така че може да бъде излаган на слънчева светлина и не трябва се пази покрит с дрехи.

В случай на раздразване на кожата

Ако използването на пластир води до неприятно раздразване на мястото, където той е поставен, пластирът трябва да се отстрани и трябва да се постави нов пластир на друго място. Този нов пластир се използва до следващия планов "Ден за смяна на пластира".

Как да се подготви пластирът за поставяне

Лизви е опакован в кутия, която включва: брошура плюс 3, 9 или 18 запечатани пликчета, всяко от които съдържа един Лизви трансдермален пластир.

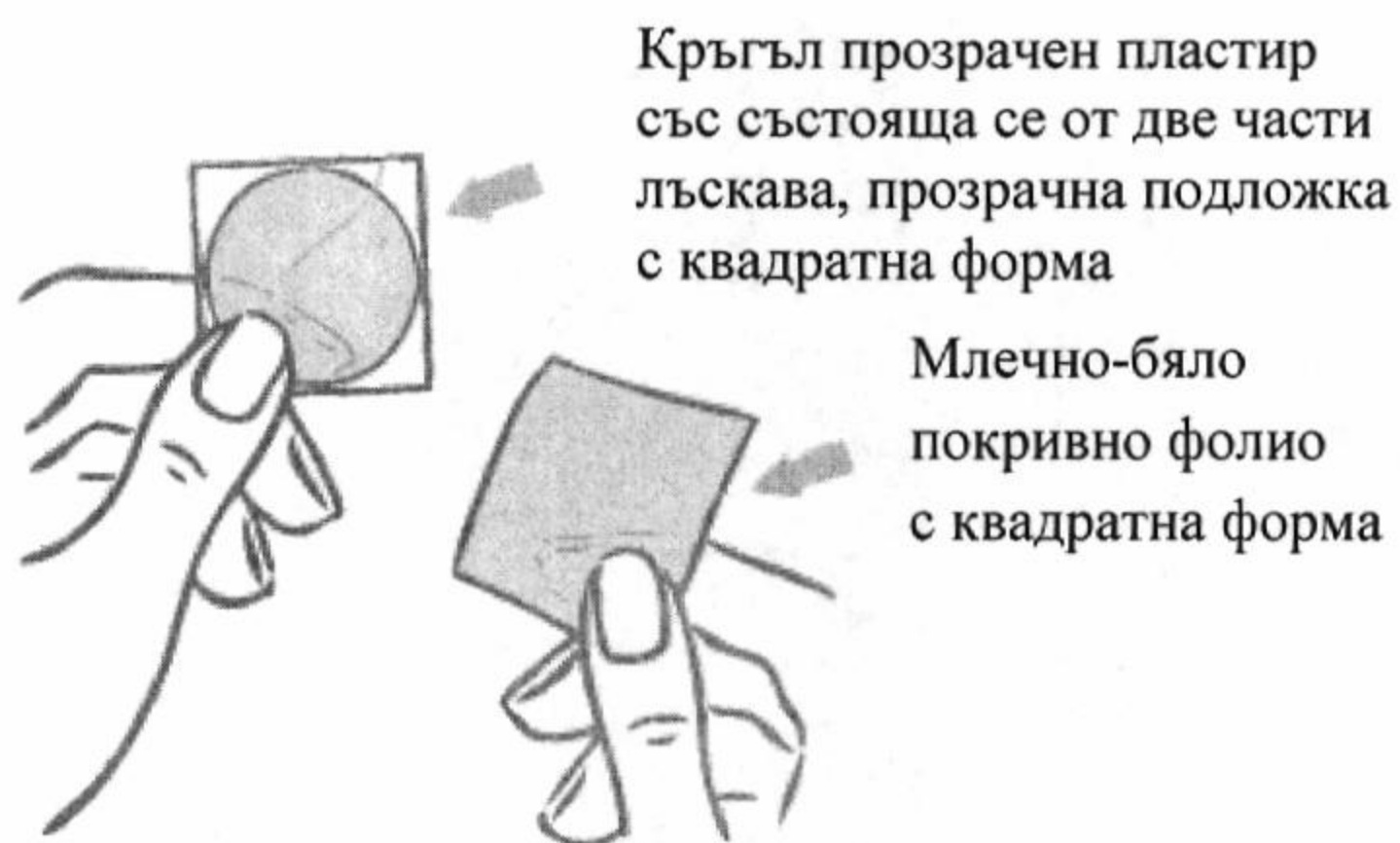


Пластирът е кръгъл и прозрачен:

От залепващата се страна пластирът е покрит с лъскава прозрачна подложка с квадратна форма, състояща се от две части. Тази подложка предпазва залепващата страна, която съдържа активните съставки на пластира. Също така тя осигурява запазване на залепващата страна до момента на поставяне.

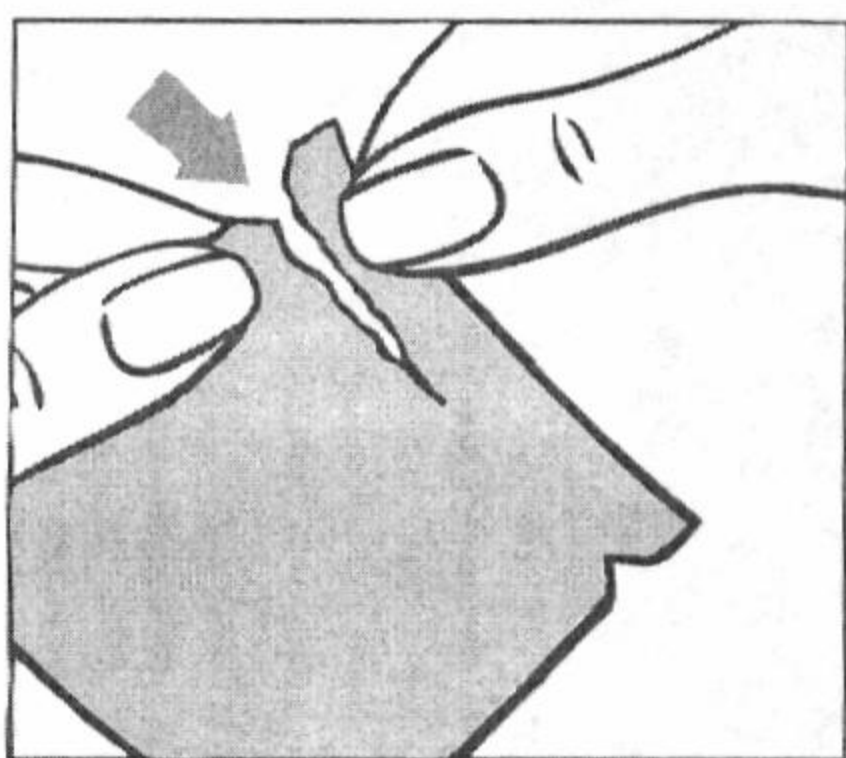
От другата страна, пластирът е покрит с млечно-бяло квадратно покривно фолио, което не позволява на пластира да залепне в пликчето.





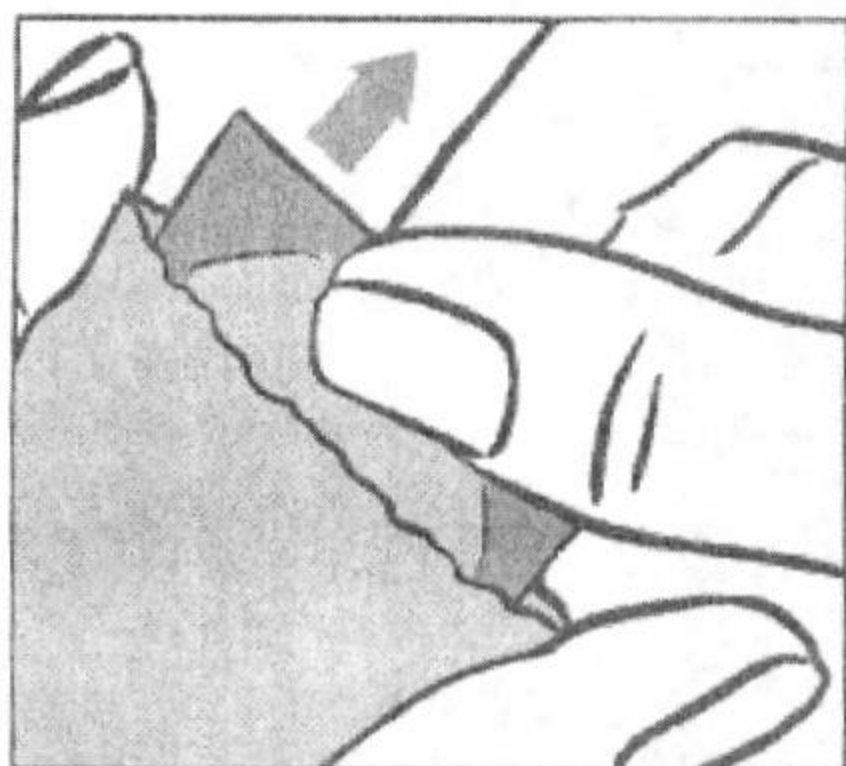
Жената трябва да разкъса с пръсти пликчето по горния му ръб. Прорезите подпомагат насочването на разкъсването.

Жената не трябва да използва ножица или други режещи инструменти, не трябва да уврежда или променя пластира по никакъв начин, тъй като това може да намали контрацептивния ефект.



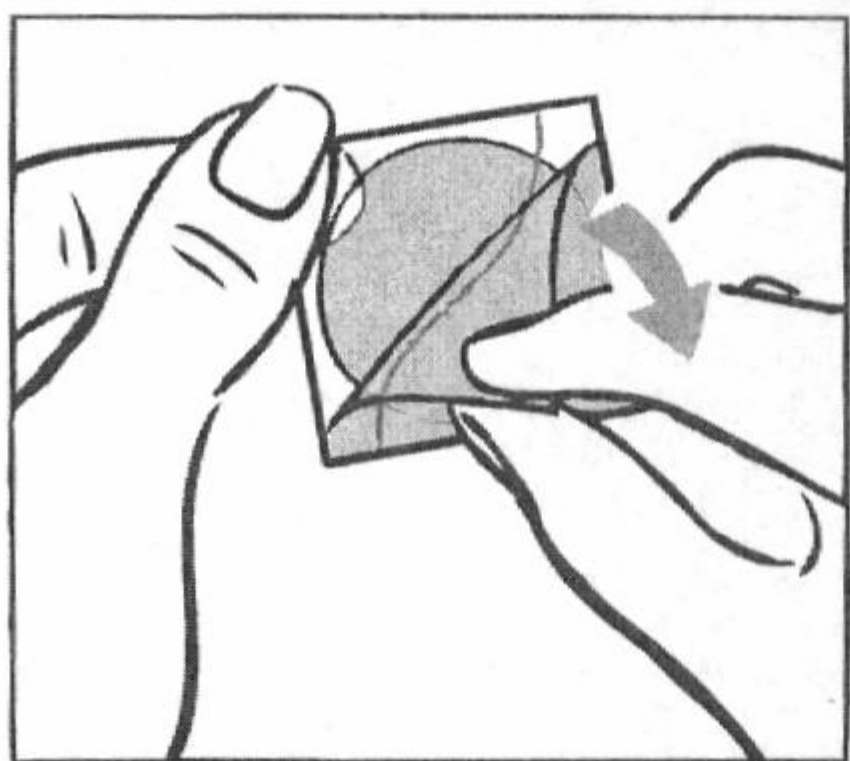
Кръглият контрацептивен пластир е разположен между състояща се от две части квадратна лъскава прозрачна предпазваща подложка и млечно-бяло квадратно покривно фолио. Важно е пластирът да бъде изваден от пликчето заедно с предпазващата подложка и млечно-бялото покривно фолио.

Пликчето не трябва да се изхвърля. То трябва да се запази, за изхвърляне на използвания пластир.



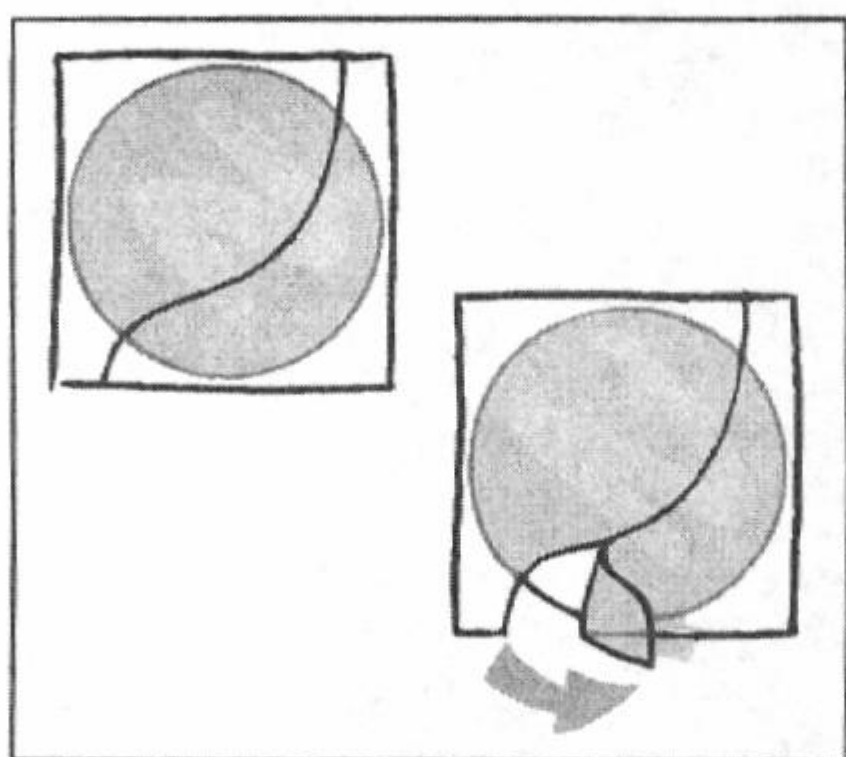
Пластирът трябва да се постави веднага след отваряне на пликчето по следния начин: Първо жената отстранява състоящото се от една част млечно-бяло квадратно покривно фолио от горната страна на пластира.





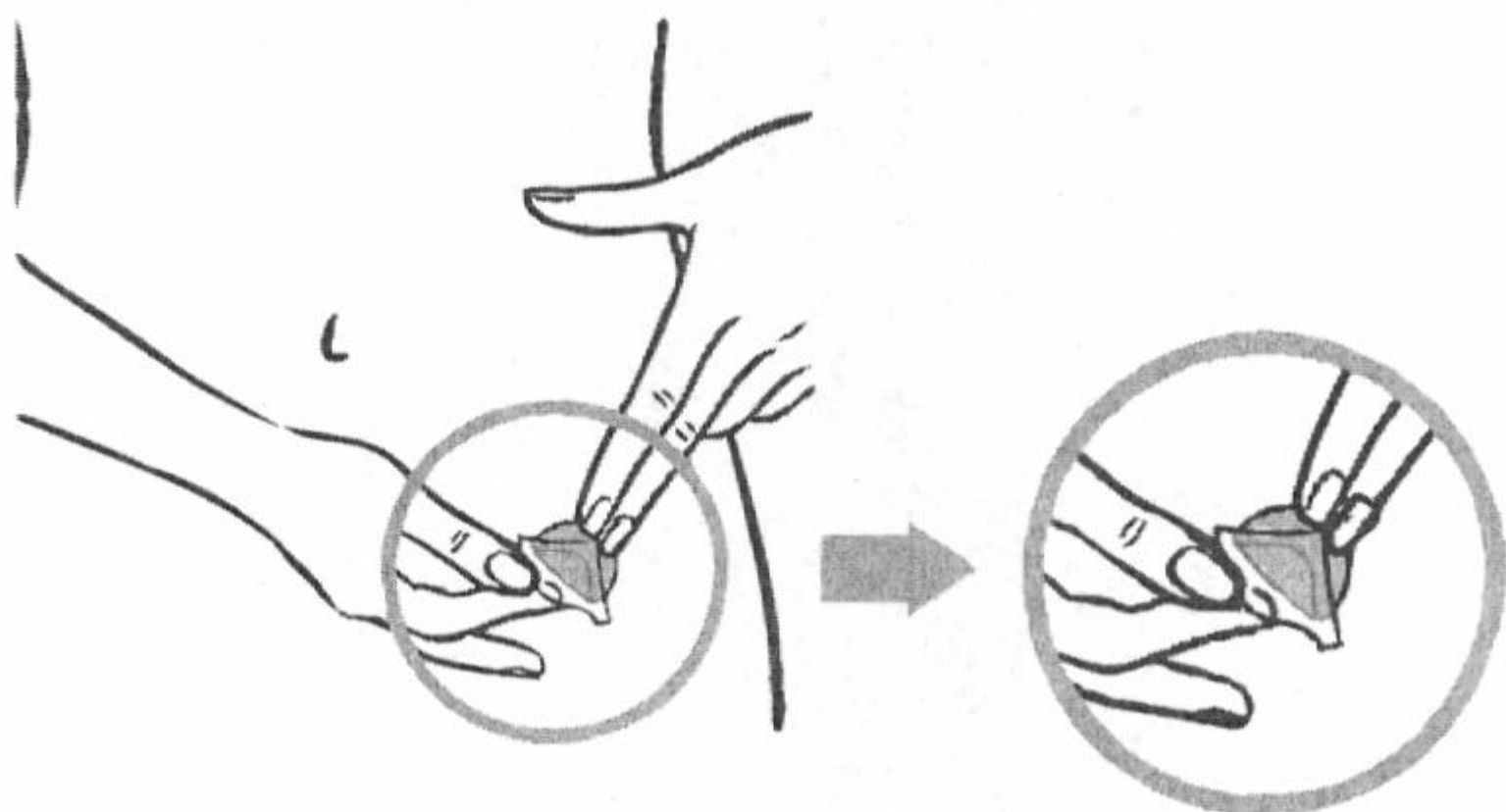
След отстраняване от пластира, млечно-бялото квадратно покривно фолио, което пази пластира от прилепване вътре в пликчето, трябва да се изхвърли.

След това жената отстранява половината от състоящата се от две части квадратна лъскава прозрачна предпазна подложка, която покрива долната (лепкава) страна на кръглия прозрачен пластир. (Лепкавата страна съдържа активните лекарства.) Тя трябва да избягва да докосва лепкавата повърхност на пластира, така че да се запази способността за залепване.

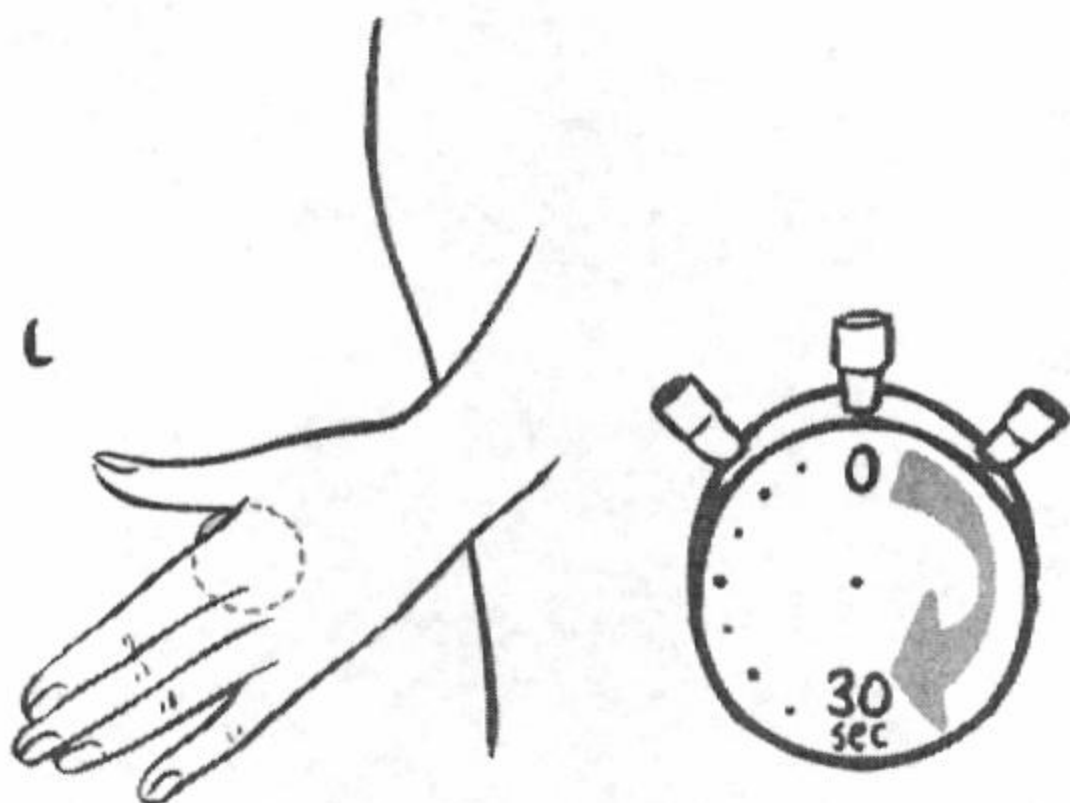


Държейки пластира за ръба, който все още е покрит с втората половина на предпазната подложка, пластирът трябва да бъде поставен върху кожата, където ще бъде носен.

С половината от пластира внимателно залепена на мястото на приложение, втората половина на защитната подложка трябва да бъде отстранена.



Жената трябва да натисне силно пластира с дланта на ръката си в продължение на 30 секунди и да се увери, че ръбовете му са залепнали добре.



Забележка: пликчето не трябва да се изхвърля, тъй като ще бъде необходимо за изхвърлянето на пластира след употребата му.

Изхвърляне на пластирите

Вижте точка 6.6.

Поведение при паднали, пропуснати или неподменени пластири

Поведението при отклонения от стандартната схема на приложение на пластири се основава на следното правило:

Най-малко 7 последователни дни с правилно прилаган пластир са необходими за адекватно потискане на хипоталамо-хипофизарно-овариалната ос като основа за контрацептивна ефикасност.

- Ако даден пластир е частично или напълно отлепен:

за по-малко от един ден (до 24 часа)

Жената трябва да се опита да го постави отново на същото място или да го замени с нов пластир веднага. Не е необходимо подsigуряващо контрацептивно средство. "Денят за смяна на пластира" остава същият при тази жена.

за повече от един ден (24 часа или повече),

или ако жената не е сигурна от колко време пластирът е отлепен:

ВЪЗМОЖНО Е ТЯ ДА НЕ Е ЗАЩИТЕНА ОТ ЗАБРЕМЕНЯВАНЕ. Тя трябва да спре настоящия контрацептивен цикъл и да започне незабавно нов цикъл, чрез прилагане на нов пластир. Сега има нов "Ден 1" и нов "Ден за смяна на пластира". През първата седмица от новия цикъл трябва да се използва подsigуряващо контрацептивно средство като презервативи, спермицид или диафрагма. Даден пластир не трябва да се прилага отново, ако вече не залепва, ако е залепнал сам към себе си или към друга повърхност, ако нещо друго е полепнало по него, или ако преди това се е разхлабил, или е паднал. Ако даден пластир не може да се постави повторно, незабавно трябва да се постави нов пластир. Не трябва да се използват допълнителни лепенки или превръзки за задържане на Лизви на място му.

- Ако жената забрави да си смени пластира

в началото на който и да е цикъл с пластири (Седмица Едно / Ден 1):

ВЪЗМОЖНО Е ТЯ ДА НЕ Е ЗАЩИТЕНА ОТ ЗАБРЕМЕНЯВАНЕ. Тя трябва да постави първия пластир от новия си цикъл, веднага след като се сети за това. Сега има нов "Ден за смяна на пластира" и нов "Ден 1". През първата седмица от новия цикъл жената трябва да използва подsigуряващо контрацептивно средство като презервативи, спермицид или диафрагма.

*в средата на цикъл с пластири (Седмица Две / Ден 8 или Седмица Три / Ден 15):
при закъснение с един или два дни (до 48 часа),*



тя трябва незабавно да постави нов пластир. Следващият пластир трябва да се приложи в обичайния "Ден за смяна на пластира". Не е необходимо подсигуряващо контрацептивно средство.

при закъснение с повече от два дни (48 часа или повече),

ВЪЗМОЖНО Е ТЯ ДА НЕ Е ЗАЩИТЕНА ОТ ЗАБРЕМЕНЯВАНЕ. Тя трябва да спре настоящия контрацептивен цикъл и да започне незабавно нов 4-седмичен цикъл, чрез поставяне на нов пластир. Сега има нов "Ден за смяна на пластира" и нов "Ден 1". В продължение на една седмица жената трябва да използва подсигуряващо контрацептивно средство.

в края на цикъл с пластири (Седмица Четири/Ден 22):

Ако жената забрави да премахне пластира на Ден 22, тя трябва да го свали, веднага щом се сети за това (най-късно до Ден 28). Следващият цикъл трябва да започне с нов пластир (в деня след Ден 28 - обичайния "Ден за смяна на пластира"), но не по-късно. Не е необходимо подсигуряващо контрацептивно средство.

- Последствия при отлепени, пропуснати или несменени пластири и необходими действия:

Последствия при отлепени, пропуснати или несменени пластири и необходими действия

<u>Отлепени пластири^a</u>	<u>Интервал от време</u>	<u>Последствия за надеждността на контрацепцията^a</u>	<u>Необходимо действие^a</u>



Отлепен пластир	< 24 часа	Осигурена е ефикасна контрацепция	- Незабавно поставете нов пластир - Не е необходимо подsigуряващо контрацептивно средство - Без промяна на "Деня за смяна на пластира"
	> 24 часа	Компрометирана ефикасност на контрацепцията	- Незабавно започнете нов 4-седмичен цикъл като поставите нов пластир - През следващите 7 дни използвайте подsigуряващо контрацептивно средство ^б - Отбележете новия "Ден за смяна на пластира"
1-ви пластир (Седмица 1 / Ден 1) не приложен навреме	Интервал от време без пластир ^г > 7 дни	Компрометирана ефикасност на контрацепцията	- Незабавно започнете нов 4-седмичен цикъл като поставите нов пластир - През следващите 7 дни използвайте подsigуряващо контрацептивно средство ^б - Отбележете новия "Ден за смяна на пластира"
1-ви или 2-ри пластир (Седмица 1/2 или 2/3) не са сменени своевременно	< 48 часа	Осигурена е ефикасна контрацепция	- Незабавно поставете нов пластир - Не е необходимо подsigуряващо контрацептивно средство - Без промяна на "Деня за смяна на пластира"
	> 48 часа	Компрометирана ефикасност на контрацепцията	- Незабавно започнете нов 4-седмичен цикъл като поставите нов пластир - През следващите 7 дни използвайте подsigуряващо контрацептивно средство ^б - Отбележете новия "Ден за смяна на пластира"
3-ти пластир (Седмица 3/4) не е отстранен навреме		Осигурена е ефикасна контрацепция ^в	- Отстранете пластира - Започнете следващия 4-седмичен цикъл на обичайния "Ден за смяна на пластира"
<p>а Важи за всеки цикъл.</p> <p>б Подsigуряващо контрацептивно средство е всеки допълнителен не-хормонален метод за контрацепция с изключение на календарния и температурния методи</p> <p>в При условие, че 3-тият пластир е бил сменен с нов най-късно на редовния Ден 1 от новия цикъл с пластири.</p> <p>г Време от отстраняването на последния пластир от предходния цикъл.</p>			

Предписването на следващата опаковка трябва да стане навреме, т.е. преди да се използва последния пластир от опаковката, за да се гарантира, че жената няма да остане без пластири.

Корекция на "Деня за смяна на пластира"

Ако жената иска да промени своя "Ден за смяна на пластира" тя трябва да завърши текущия си цикъл, като отстрани третия пластир на правилния ден. По време на седмицата без пластир, тя може да избере по-ранен "Ден за смяна на пластира" като постави нов пластир на желанния ден. В никакъв случай не трябва да има повече от 7 последователни дни без пластир.

Специални популации

Пол



Лизви е показан само при жени.

Възрастни жени

Не приложимо. Лизви не е показан за употреба след менопаузата.

Индекс на телесната маса

Данните за контрацептивната ефективност при жени с индекс на телесната маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ са ограничени.

Бъбречно увреждане

Лизви не е бил проучван при жени с бъбречно увреждане. Не се очаква повишен риск за жени с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Лизви не е проучвана при жени с чернодробно увреждане. Лизви е противопоказан при жени с наличие на или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, докато показателите за чернодробна функция не са се върнали към нормалните стойности. Вижте също точка 4.3.

Етнически разлики

Фармакокинетиката на етинилестрадиол е проучвана в комбинация с друг прогестин при жени от европейската раса, китайки и японки и не е установена никаква клинично значима разлика. Фармакокинетиката на Лизви не е специално проучвана при жени от различни етноси. Не са известни полиморфни ензими, които участват в голяма степен в метаболизирането на гестоден. Наличните данни при жени от европейска, негроидна и испанска раса не показват никаква значима разлика във фармакокинетиката на Лизви между различните раси/етноси. Налични са много ограничени данни за жени от азиатски произход.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при юноши на възраст до 18 години не са установени. Няма съответно приложение на Лизви при деца и юноши преди менархе.

4.3 Противопоказания

Комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се използват при следните състояния. Ако някое от следните състояния се прояви за първи път по време на употреба на Лизви, пластирът трябва да бъде отстранен незабавно.

- **Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)**
 - Венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такава (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като резистентност към активиран протеин С (APC) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
 - Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4)
 - Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4)
- **Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)**
 - Артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия)
 - Мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
 - Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидна активност (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).



- Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.
- Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
 - захарен диабет със съдови симптоми
 - тежка хипертония
 - тежка дислипотеинемия
- Наличие на или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, докато не настъпи възстановяване на стойностите на чернодробните показатели до нормални стойности.
- Наличие на или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Известни или подозирани малигноми, които се повлияват от полови стероиди (напр. на гениталиите или гърдата).
- Недиагностицирано вагинално кървене.
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Лизви е подходящ. В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Лизви трябва да се прекрати.

- Циркулаторни нарушения

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Все още не е известно, как рискът с Лизви се сравнява с тези продукти с нисък риск. Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при КХК, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.

При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по-висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу).

Изчислено е,¹ че от 10 000 жени, които използват КОК, съдържащи гестоден, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6² при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

Все още не е известно, как рискът от ВТЕ с Лизви се сравнява с риска при нискодозови левоноргестрел-съдържащи КХК и КОК, съдържащи гестоден.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2% от случаите.

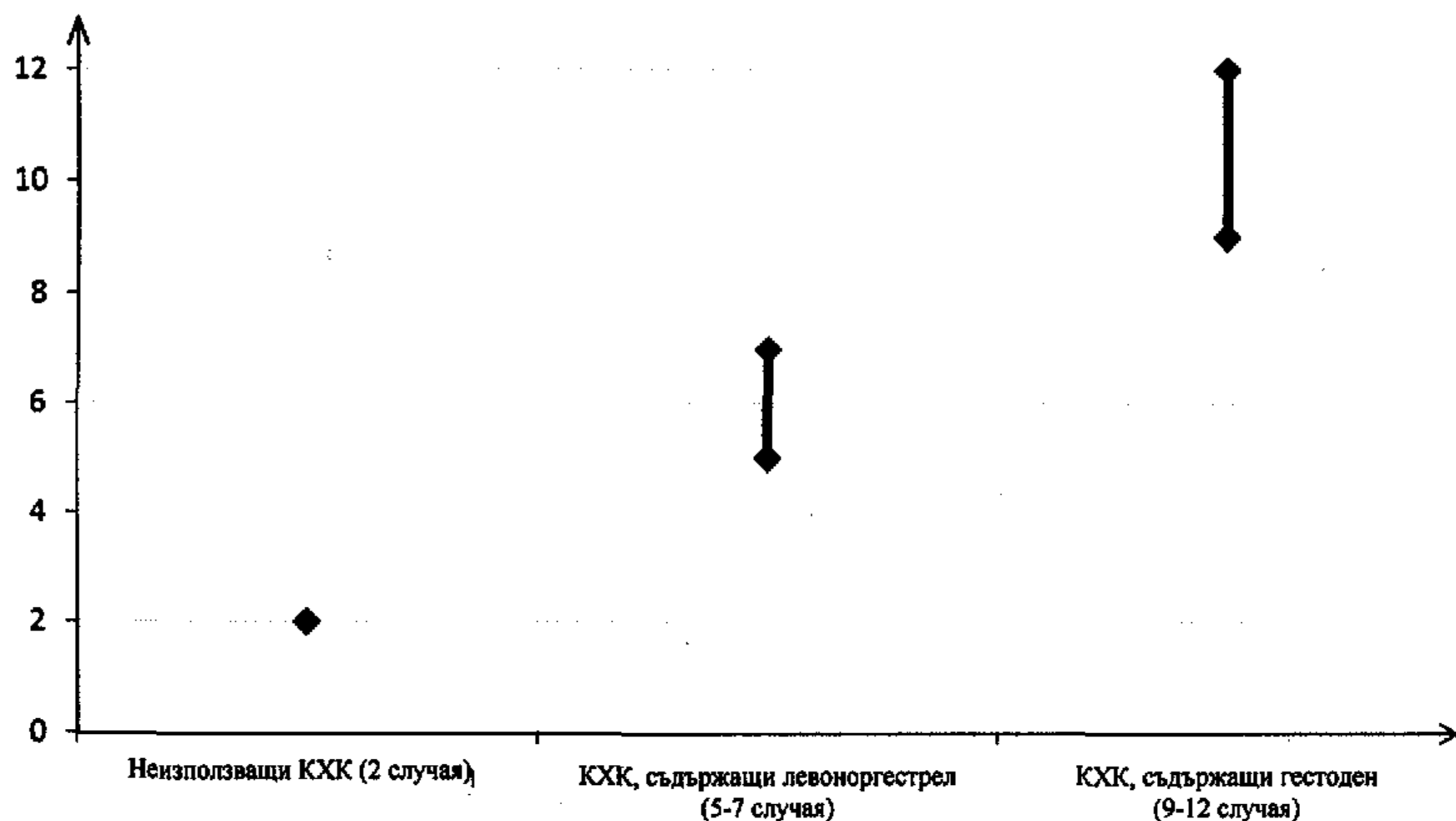
Брой случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година

¹ Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва средна точка за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средна точка в интервал от 5 - 7 на 10 000 жени, въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2,3 до 3,6



Брой случаи на
VTE



Има изключително редки съобщения за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

Рискови фактори за VTE

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Лизви е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори – в този случай общият риск от VTE за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).



Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (ВМІ). Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.
Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма Забележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори	При тези условия е препоръчително употребата на пластир да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Лизви не е прекратена предварително.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия
Напредваща възраст	Особено над 35 години

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата или прогресирането на венозна тромбоза.

Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пурпериума трябва да се има предвид (за информацията относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака;
- болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или ходене,
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).



Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.

Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. таблицата). Лизви е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори – в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва настойчиво да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (ВМІ). Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от една страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;



- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за тежест или стягане в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

• Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на маточната шийка при дългосрочни потребители на КОК (> 5 години), но продължава да има противоречия относно степента, до която тази находка може да бъде отнесена към обръкращите последици на сексуалното поведение и други фактори като човешки папилома вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR=1,24) за установяване рак на гърдата при жени, използващи КОК. 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 години, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК 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 КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК, е в по-ранен стадий, отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

Има съобщения за редки случаи на доброкачествени чернодробни тумори и още по-редки – за злокачествени чернодробни тумори при потребителки на КОК. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. В диференциално-диагностично отношение трябва да се мисли и за чернодробен тумор при наличие на силна болка в горните части на корема, уголемяване на черния дроб или интраабдоминален кръвоизлив при жени, използващи комбинирани хормонални контрацептиви.

При използване на КОК, съдържащи повече от 50 µg етинилестрадиол, рискът от ендометриален рак и рак на яйчниците намалява. Остава да бъде потвърдено, дали това се отнася и за комбинирани хормонални контрацептиви в по-ниски дозировки.

• Други състояния

Ако има повтарящи се, упорити кожни раздразвания (напр. персистиращ еритема или пруритус на мястото на приложение), дори и ако мястото на приложение се променя според указанията, трябва да обмисли спиране на трансдермалното лечение.

Възможно е жените с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава, да са изложени на повишен риск от панкреатит при използване на комбинирани хормонални контрацептиви.

Въпреки съобщенията за леко повишаване на кръвното налягане при много жени, приемащи комбинирани хормонални контрацептиви, клинично значимо повишение е рядко. Ако обаче по време на употребата на Лизви се развие устойчива, клинично значима хипертония, разумно би било лекарят да спре лечението с него и да лекува хипертонията. В случаи, при които се прецени, че е подходящо, употребата на Лизви може да бъде възобновена, ако е възможно постигане на нормални стойности на кръвното налягане с антихипертензивна терапия.



Има съобщения за поява или влошаване на следните състояния, както при бременност, така и при употреба на комбинирани хормонални контрацептиви, но доказателствата за връзка с употреба на комбиниран хормонален контрацептив са неубедителни: жълтеница и/или пруритус, свързани с холестаза; образуване на жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Sydenham; гестационен херпес; свързана с отосклероза загуба на слуха.

При жени с наследствен ангиоедем, екзогенните естрогени могат да индуцират или да обострят симптомите на ангиоедем.

Остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да наложат преустановяване употребата на Лизви, докато маркерите на чернодробната функция не се върнат към нормалните стойности. Повторната поява на холестатична жълтеница, която се е появила за първи път по време на бременност или предходна употреба на полови стероиди, налага прекратяване на лечението с Лизви.

Въпреки че комбинирани хормонални контрацептиви може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от промяна на терапевтичната схема при диабетици и използване на ниски дози комбинирани хормонални контрацептиви (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Въпреки това, жените с диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани, докато използват комбинирани хормонални контрацептиви.

Има съобщения за влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, болест на Крон и улцерозен колит по време на употребата на комбинирани хормонални контрацептиви.

Възможно е случайна поява на хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма на бременността. Жените със склонност за развитие на хлоазма трябва да избягват експозиция на слънчева или ултравиолетова радиация, докато използват комбинирани хормонални контрацептиви. Трябва да се обърне специално внимание на взаимодействието на комбинирани хормонални контрацептиви с ламотрижин (вж. точка 4.5).

Медицински преглед/консултация

Преди започване или подновяване на приема на Лизви трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Лизви, сравнен с този при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

Намалена ефикасност

Ефикасността на Лизви може да бъде намалена, например, в случай на

- пропускане на плановото прилагане на пластир
- отлепяне на пластир
- смяна на забравен пластир (вж. "Поведение при паднали, пропуснати или неподменени пластири" в точка 4.2)
- съпътстващо лечение (вж. точка 4.5).



Намален контрол на цикъла

При всички комбинирани хормонални контрацептиви е възможна поява на нередовно кървене (зацапване или пробивно прокървяване), особено през първите месеци на употреба. В такива случаи прилагането на Лизви трябва да продължи. Оценката на нередовното кървене има смисъл само след период на адаптация от около три цикъла на използване на Лизви. Процентът на жените, които използват Лизви и имат кървене по време на циклите след този период за адаптация варира от 7 до 12 %.

Само малка част от жените, в границите на 1 % на цикъл, са били с аменорея.

Ако нередовното кървене персистира или се появи след редовни цикли с Лизви, тогава трябва да се мисли за нехормонални причини и е показано осъществяването на адекватни диагностични мерки за изключване на бременност или злокачествено заболяване. Това може да включва и кюретаж.

При някои жени е възможно в интервала без пластир да не се появи кървене в резултат от спиране на хормоните. Ако Лизви се използва съгласно описаните в точка 4.2 инструкции, е малко вероятно жената да е бременна. Ако обаче употребата на Лизви не е била в съответствие с тези инструкции преди първото пропуснато кървене в резултат от спиране на хормоните, или ако се пропуснат две кървенета в резултат от спиране на хормоните, трябва да се изключи евентуална бременност преди продължаване употребата на Лизви.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се провери в информацията относно предписването на едновременно прилаганите лекарства за откриване на евентуални взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Лизви

Взаимодействия могат да възникнат с лекарства, които индуцират микрозомални ензими, които могат да доведат до повишаване на клирънса на половите хормони и което може да доведе до поява на пробивно кървене и/или неуспех на контрацепцията.

Следните взаимодействия са съобщавани в литературата.

Вещества, повишаващи клирънса на комбинирани хормонални контрацептиви (понижена ефикасност на комбинираните хормонални контрацептиви поради индукция на ензими), напр.: Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин, рифабутин и лекарства при HIV - ритонавир, невирапин и ефавиренц и вероятно също фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат, есликарбазепин, модафинил и продукти, съдържащи билковото лекарство жълт кантарион (*hypericum perforatum*).

Лечение

След няколко дни на лечение вече може да се наблюдава ензимна индукция. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия, ензимната индукция може да се задържи приблизително 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жените, които са на лечение с лекарства, индуциращи ензимите, трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КХК. Бариерният метод трябва да се използва по време на целия период на съпътстваща лекарствена терапия и в рамките на 28 дни след нейното преустановяване.

Ако лекарствената терапия продължи след третия пластир от даден цикъл на приложение, следващият пластир трябва да се постави без обичайния интервал без пластир.

Дългосрочно лечение

При жени, които са на дългосрочно лечение с лекарствени вещества, индуциращи ензимите, се препоръчва друг надежден нехормонален метод на контрацепция.



Вещества с променливи ефекти върху клирънса на комбинирани хормонални контрацептиви:

Когато се прилагат едновременно с комбинирани хормонални контрацептиви, много комбинации HIV протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да повишат или да понижат плазмените концентрации на естроген или прогестин. Нетния ефект от тези промени да има клинично значение в някои случаи.

Следователно, трябва да се направи справка с продуктовата информация на съпътстващите лекарства при HIV/HCV, за установяване на потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, трябва да се използва допълнителен бариерен контрацептивен метод при жени, които се лекуват с протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза.

Вещества, повишаващи концентрациите на комбинирани хормонални контрацептиви (ензимни-инхибитори)

Установено е, че еторикоксиб повишава плазмените концентрации на етинилестрадиол (50 до 60 %), когато се приема едновременно с перорален трифазен хормонален контрацептив. Смята се, че еторикоксиб повишава концентрациите на етинилестрадиол, понеже инхибира сулфотрансферазата и по този начин инхибира метаболизма на етинилестрадиол.

Ефекти на комбинираните хормонални контрацептиви върху други лекарствени продукти

Комбинирани хормонални контрацептиви могат да повлияят метаболизма на някои други активни вещества. Съответно, плазмените и тъканните концентрации могат да се понижат (напр. циклоспорин) или понижат (напр. ламотрижин).

Трябва да се обърне специално внимание на взаимодействието на комбинирани хормонални контрацептиви с ламотрижин. Едновременната употреба не се препоръчва поради риска от понижаване на концентрацията и ефикасността на ламотрижин (вж. точка 4.4). Започване на комбинирана хормонална контрацепция трябва да се избягва по време на титриране на ламотрижин. При жени вече лекувани с ламотрижин, се изисква клинично наблюдение и корекция на дозата на ламотрижин по време на започването на комбинирани хормонални контрацептиви и след прекратяването им.

Други форми на взаимодействие

Лабораторни тестове

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от определени лабораторни тестове, включително биохимични параметри на чернодробната, щитовидната, надбъбречната и бъбречната функции, плазмените нива на (транспортни) протеини, напр. свързващия кортикостероиди глобулин и липидни/липопротеинови фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулацията и фибринолизата. Промените най-общо остават в границите на нормалните лабораторни референтни стойности.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лизви не е показан за употреба по време на бременност. Ако по време на употреба на Лизви настъпи бременност, пластирът трябва да се отстрани и по-нататъшното използване трябва да бъде спряно. Машабни епидемиологични проучвания, обаче, не откриват нито повишен риск за вродени дефекти при деца, родени от майки, използвали комбинирани хормонални контрацептиви преди бременността, нито някакъв тератогенен ефект ако комбинираните хормонални контрацептиви са били случайно използвани по време на ранните етапи на бременността.

При възобновяване на приема на Лизви трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).



Кърмене

Кърменето може да бъде повлияно от комбинирани хормонални контрацептиви, тъй като те могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. По тази причина използването на комбинирани хормонални контрацептиви по принцип не трябва да се препоръчва, докато майката не спре да кърми окончателно. Възможно е малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити да бъдат екскретирани с кърмата.

Фертилитет

Употребата на Лизви не променя хода на бъдещия фертилитет. След отстраняване на Лизви, жените възвръщат нормалния си фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при потребители на комбинирани хормонални контрацептиви.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при употреба на Лизви са реакции на мястото на приложение (обрив, сърбеж, раздразнения, зачервяване и свръхчувствителност). Засягат 20,9 % от потребителките. Редки, сериозни нежелани реакции са артериална и венозна тромбоемболия.

Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при клинични проучвания от фаза 2 и 3 с Лизви (N = 3 573¹) са обобщени в таблицата по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
---------------------------------------	-------------	-------	---------	-------	----------------------



Системо-органна класификация (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения		Емоционална лабилност	Депресия/депресивно настроение, намаляване и загуба на либидо		
Нарушения на нервната система		Мигрена			
Съдови нарушения				Венозни и артериални тромбоемболични събития*	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакции на мястото на приложение				Кожни реакции, като зачервяване, сърбеж и дразнене на кожата извън мястото на приложение
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Кървене от гениталния тракт**, Болка в гърдите			

¹Нежеланите лекарствени реакции при клиничните проучвания са били кодирани с помощта на речника MedDRA (версия 18.1). Предпочитаният MedDRA термин се използва за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния. Различните термини по MedDRA, представляващи един и същи медицински феномен са групирани заедно като една нежелана лекарствена реакция, за да се избегне размиване или замъгляване на истинския ефект.

*- Оценена честота, от епидемиологични проучвания, обхващащи група комбинирани перорални контрацептиви. Честотата е била гранична до Много рядка.

- "Венозни и артериални тромбоемболични събития" обобщава следните медицински състояния: Оклузия на дълбоки периферни вени, тромбоза и емболия/Запушване на белодробни съдове, тромбоза, емболия и инфаркт/Миокарден инфаркт/Мозъчен инфаркт и инсулт, който не е определен като хеморагичен

** Съдържа Медицинските състояния Кървене от женските гениталии, маточно кървене извън графика

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции с много ниска честота или с късно начало на симптомите, за които се смята, че са свързани с групата на комбинираните хормонални контрацептиви, включително КОК, са изброени по-долу (вж. също точки 4.3 и 4.4):

Циркулаторни нарушения

- Наблюдаван е повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, при жени, използващи КХК, които са обсъдени по-подробно в точка 4.4.



Тумори

- Честотата на диагностициране на рак на гърдата е много слабо повишена сред потребителите на комбинирани хормонални контрацептиви. Понеже ракът на гърдата е рядък при жени под 40-годишна възраст, повишението е малко в сравнение с общия риск за рак на гърдата. Причинно-следствена връзка с комбинираните хормонални контрацептиви е неизвестна.
- Чернодробни тумори (доброкачествени и злокачествени).

Други състояния

- Еритема нодозум, Еритема мултиформе
- Жени с хипертриглицеридемия (повишен риск за панкреатит при употреба на КОК)
- Хипертония
- Поява или влошаване на състояния, за които не е сигурна връзката с КОК: жълтеница и/или пруритус, свързани с холестаза; образуване на жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорей тип Sydenham; гестационен херпес; намаление на слуха в резултат на отосклероза
- При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или да обострят симптомите на ангиоедем
- Нарушения на чернодробната функция
- Промени в глюкозния толеранс или ефекта върху периферната инсулинова резистентност
- Влошаване на болест на Crohn и улцерозен колит
- Влошаване на епилепсия
- Хлоазма
- Свръхчувствителност (включително симптоми като обрив, уртикария).

Взаимодействия

Възможно е в резултат от взаимодействията на други лекарства (ензимни индуктори) с комбинирани хормонални контрацептиви (вж. точка 4.5) да се появи пробивно кървене и/или неуспех на контрацепцията.

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 Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

На базата на общия опит с комбинирани перорални контрацептиви, симптомите, които би било възможно да възникнат в този случай са: гадене, повръщане и при млади момичета леко вагинално кървене. Не съществуват антидоти и последващото лечение трябва да е симптоматично. Допълнителни или неправилно използвани пластири трябва да бъдат отстранени от кожата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на половата система, прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации
АТС код: G03AA10



Механизъм на действие

Контрацептивният ефект на комбинираните хормонални контрацептиви се основава на взаимодействието на различни фактори, за най-важен от които се определя инхибирането на овулацията и промените в цервикалната секреция.

Клинична ефикасност и безопасност

При проведеното с Лизви клинично проучване в Европейския съюз, Латинска Америка и Австралия са били изчислени следните индекси на Pearl:

Индекс на Pearl (18-35 години, индекс на телесната маса $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Неуспех на метода: Индекс на Pearl 0,82 (горна 95 % доверителна граница 1,55)

Неуспех на метода и потребителя: Индекс на Pearl 1,19 (горна 95 % доверителна граница 2,00)

Следните индекси на Pearl са изчислени за Европейската популация:

Индекс на Pearl (18-35 години, индекс на телесната маса $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Неуспех на метода: Индекс на Pearl 0,40 (горна 95 % доверителна граница 1,18)

Неуспех на метода и потребителя: Индекс на Pearl 0,76 (горна 95 % доверителна граница 1,66)

При клиничните проучвания с Лизви в САЩ са били изчислени следните индекси на Pearl:

Индекс на Pearl (възраст 18-35 години, без ограничения по отношение на индекса на телесната маса)

Неуспех на метода: Индекс на Pearl 2,91 (горна 95 % доверителна граница 4,41)

Неуспех на метода и потребителя: Индекс на Pearl 3,92 (горна 95 % доверителна граница 5,53)

Честотата на неуспех може да нарасне, ако Лизви се използва неправилно.

Ендометриумът е изследван хистологично при 49 жени в едно клинично проучване след 13 цикъла на лечение. Не са наблюдавани отклонения в резултатите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След кожно приложение на Лизви, етинилестрадиол и гестоден се абсорбират добре през кожата. Средното освобождаване на етинилестрадиол и гестоден за 7-дневния период на прилагане на Лизви води до същата системна експозиция (AUC) по време на стационарно състояние, както е наблюдавано след ежедневно приложение на комбиниран перорален контрацептив, съдържащ 0,02 mg етинилестрадиол и 0,06 mg гестоден.

Измерени са били серумните концентрации на етинилестрадиол и гестоден по време на третата седмица в различни цикли на лечение (цикъл от 1 до цикъл 7). Средни максимални серумни концентрации на етинилестрадиол в границите 36-51 ng/l са били достигнати около 1 ден след прилагането на пластира на кожата. След това, серумните концентрации намаляват до средни минимални стойности в интервала 15-23 ng/l в края на 1-седмичния интервал за прилагане. Средната концентрация по време на седмица 3 е била в интервала 22-33 ng/l.

Средни максимални серумни концентрации на общия гестоден в обхвата от 4,7-7,5 $\mu\text{g/l}$ са били достигнати около 1-1,5 дни след прилагането на пластира на кожата. След това, серумните концентрации намаляват до средни минимални стойности в интервала 2,6-4,0 $\mu\text{g/l}$ в края на 1-седмичния интервал за прилагане. Средната концентрация по време на седмица 3 е била в интервала 3,6-5,7 $\mu\text{g/l}$.

Влияние на телесното тегло и индекса на телесната маса

Серумните концентрации на етинилестрадиол и гестоден по време на лечението с Лизви са зависими от телесното тегло или индекс на телесната маса на жената. При жени със затлъстяване с индекс на телесната маса $> 35 \text{ kg/m}^2$, средните серумни концентрации на етинилестрадиол и гестоден са съответно 24 % и 30 % по-ниски от тези, наблюдавани при жени с нормален индекс на телесната



маса $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. Данните за контрацептивната ефективност при жени с индекс на телесна маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ са ограничени.

Влияние на топлина, влажност, упражнения и мястото на поставяне

Фармакокинетиката на етинилестрадиол и гестоден след прилагането на Лизви е проучена при специфични условия на топлина, влага и физически упражнения, т.е., сауна, джакузи, басейн и различни физически упражнения, в сравнение с нормална активност. Биеквивалентност като цяло беше демонстрирана за параметрите C_{max} и AUC на етинилестрадиол и гестоден при тези специфични условия. Резултатите показват, че не се наблюдава клинично значима разлика в експозицията на етинилестрадиол и гестоден при специфични условия, срещани в СПА клубове, като например сауна, джакузи, басейн или различни физически упражнения, в сравнение с обичайните си ежедневни дейности.

В официално фармакокинетично проучване (не-компартиментен анализ), където са били изследвани три различни области на приложение, средната системна експозиция на гестоден и етинилестрадиол е съответно 24% и 31% по-висока, когато пластирът се прилага върху горната външна част на ръката в сравнение с бедрата или корема. Обхватът на данните за експозиция за всички три области на приложение се припокриват до голяма степен. Във фармакокинетичен анализ на населението (мета-анализ), е установено че средната геометрична експозицията на етинилестрадиол (AUC (0-168) и C_{max}) е с 41% по-висока след прилагане върху ръката или бедрото в сравнение с прилагане върху корема. За общия гестоден съответните разлики на средната AUC (0-168) и C_{max} стойности са съответно 26% и 22%. Няма индикации, че средните разлики в експозицията се отразяват на безопасността или ефикасността на Лизви.

Сравнителни данни за трансдермален Лизви и комбинирани перорални контрацептиви

При едно проучване на относителната бионаличност, серумните концентрации в стационарно състояние и фармакокинетичните параметри на етинилестрадиол и гестоден след прилагане на Лизви са сравнени с тези на комбиниран перорален контрацептив, съдържащ 0,020 mg етинилестрадиол и 0,075 mg гестоден. Средните стойности в стационарно състояние на C_{max} за етинилестрадиол и гестоден са били като цяло 30 %-40 % по-ниски след прилагането на Лизви в сравнение с комбиниран перорален контрацептив. Експозицията (AUC и C_{av}) на етинилестрадиол е сравнима след двата пътя на приложение, докато експозицията на базата на гестоден (концентрация на несвързаното вещество) е 18 % по-ниска след прилагането на Лизви. Тези данни водят до средни оценки на съотношението експозиция/доза за Лизви, които са равни на тези при ежедневно перорално приложение на 0,020 mg етинилестрадиол и 0,060 mg гестоден. Вариабилността (%CV) за основните фармакокинетични параметри между отделните индивиди C_{max} и AUC след прилагане на Лизви е била по-ниска за етинилестрадиол, но по-висока за гестоден в сравнение с тези, установени след перорално приложение.

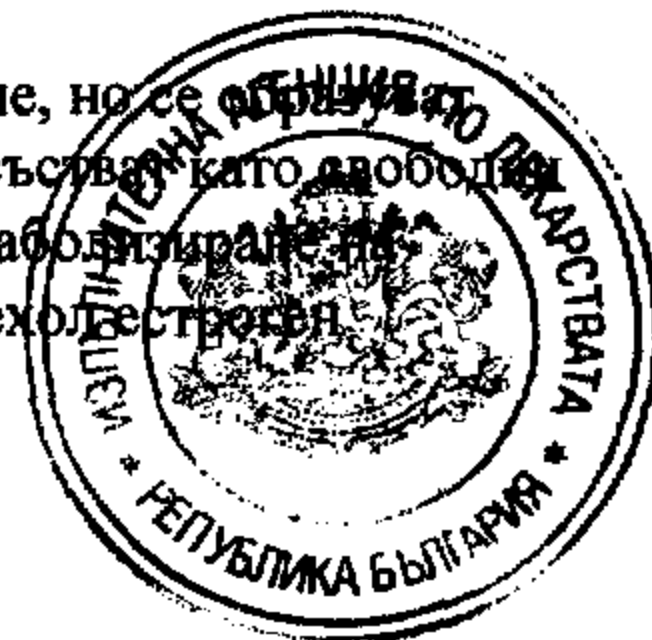
Разпределение

Етинилестрадиол е свързан в голяма степен, но неспецифично със серумния албумин (приблизително 98 %), но не с SHBG. Гестоден се свързва в голяма степен към серумния албумин и SHBG. Само около 1 % от общите серумни концентрации на лекарството са под формата на свободен стероид, 40-80 % са свързани към SHBG. Етинилестрадиол предизвиква силно увеличение на серумните концентрации на SHBG, докато прилагането на гестоден води до леко понижение на концентрацията на SHBG. След многократно кожно приложение на Лизви, средните серумни концентрации за SHBG са в диапазона 201-237 pmol/l.

След интравенозно приложение на етинилестрадиол е бил определен обем на разпределение от 3-9 l/kg. Съответният обем на разпределение на гестоден е около 0,7 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол (ЕЕ) се метаболизира главно чрез ароматно хидроксилиране, но се наблюдава голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити и те присъстват като свободни метаболити и като конюгати с глюкурониди и сулфат. Основният път на метаболизирание на етинилестрадиол е CYP450 зависимо 2-хидроксилиране и образуване на катехолестроген.



2-хидрокси-ЕЕ. 2-хидроксилирането на ЕЕ се катализира от генните семейства CYP2C, CYP2E и CYP3A. Скоростта на метаболитния клирънс е в диапазона от 2-7 ml/min/kg.

Гестоден се метаболизира изцяло до общо по-полярни метаболити. Метаболизмът на гестоден се характеризира с хидроксилиране на няколко позиции на стероидното ядро и с редуция на 3-кето функцията и делта-4 двойната връзка. Не са описани активни метаболити. Освен CYP3A4, панел други цитохром P450 ензими могат да участват в по-малка степен за метаболизма на гестоден.

В две проучвания, изследващи ефекта на инхибитори на CYP3A4 (кетоконазол, еритромицин), серумните концентрации на етинилестрадиол в стационарно състояние не са били повлияни от нито един от двата инхибитори. За гестоден, едновременното приложение на инхибитори води до съответно 11 % и 34 % увеличаване на AUC(0-168) за кетоконазол и еритромицин. Това малко увеличение, което води до експозиция в границите на диапазона на предлаганите на пазара комбинирани перорални контрацептиви, не се счита за клинично значимо.

В едно проучване, изследващо ефекта на Лизви върху еднократно приложение на мидазолам, субстрат-модел за вещества, които се метаболизират от CYP3A4, няма клинично значимо повишение на плазмените концентрации на мидазолам. Едновременното приложение на мидазолам е довело до много леко увеличение съответно от 7 % и 14 % за AUC(0-t_{last}) и C_{max} на мидазолам.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в непроменена форма в някаква значителна степен. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 4:6. Спадът серумната концентрация се характеризира с най-малко две фази на диспозиция с терминален полуживот от около 16 часа, определен след интравенозно приложение, водещо до концентрации, които не могат да бъдат количествено измерени два дни след отстраняване на пластира.

Гестоден не се екскретира в непроменена форма. Метаболитите му се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 6:4. След отстраняване на пластира, общите серумни концентрации на гестоден намаляват по-бавно в сравнение с тези на етинилестрадиол със среден терминален полуживот от около 26 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетика на етинилестрадиол е линейна по отношение на дозата в диапазона 0,020 mg-0,100 mg. Не се наблюдава клинично значима промяна във фармакокинетиката на етинилестрадиол с времето.

Фармакокинетиката на гестоден е зависима от концентрацията на SHBG, която от своя страна се влияе от естрогени, андрогени, както и от гестоден. След многократно дермално приложение на Лизви се наблюдава 3- до 4-кратно повишени концентрации на SHBG в сравнение с типичните изходни стойности. Съответно, серумните нива на гестоден в стационарно състояние се различават от тези, след еднократно приложение. Тези зависими от SHBG промени предизвикват нелинейна промяна на фармакокинетиката на гестоден с течение на времето. В допълнение, фармакокинетиката на несвързания гестоден се счита за зависима от концентрацията на базата на три изследвания за фармакокинетиката на Лизви в продължение на три цикъла. По този начин, фармакокинетиката на гестоден се считат за нелинейна по отношение на време и концентрация.

Специални популации

Пол

Лизви е показан само при жени.

По-възрастни жени

Лизви не е показан за употреба след менопаузата.

Индекс на телесната маса

Данните за контрацептивната ефективност при жени с индекс на телесната маса са ограничени.



Бъбречно увреждане

Лизви не е бил проучван при жени с бъбречно увреждане. Поради пълното метаболизиране на етинилестрадиол и гестоден до неактивни метаболити преди елиминирането, както и поради наличието на втори път на екскреция чрез черния дроб, не се очаква повишен риск за жени с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Лизви не е проучвана при жени с чернодробно увреждане. Лизви е противопоказан при жени с наличие на или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, докато показателите за чернодробна функция не са се върнали към нормалните стойности. Вижте също точка 4.3.

Етнически разлики

Фармакокинетиката на етинилестрадиол е проучвана в комбинация с друг прогестин при жени от европейската раса, китайки и японки и не е установена никаква клинично значима разлика. Фармакокинетиката на Лизви не е специално проучвана при жени от различни етноси. Не са известни полиморфни ензими, които участват в голяма степен в метаболизирането на гестоден. Наличните данни при жени от европейска, негроидна и испанска раса не показват никаква значима разлика във фармакокинетиката на Лизви между различните раси/етноси. Налични са много ограничени данни за жени от азиатски произход.

Тютюнопушене

Няма индикации, че тютюнопушенето оказва влияние върху фармакокинетиката на етинилестрадиол и гестоден.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при юноши на възраст до 18 години не са установени. Няма съответно приложение на Лизви при деца и юноши преди менархе.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за активните съставки не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, локална поносимост, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност. Трябва да се има предвид, обаче, че половите хормони могат да стимулират растежа на някои хормонозависими тъкани и тумори. Проучванията за биосъвместимост с пластира и материалите, от които е направен, не показват особени рискове за хора по отношение на локалната и системната безопасност на пластира.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Активните вещества гестоден и етинилестрадиол представляват риск за околната среда, по-специално за рибата. Освен това, гестоден и етинилестрадиол са устойчиви в околната среда. Всички използвани или неизползвани пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. В случай на съмнение трябва да се направи консултация с фармацевта (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Основен слой

Външен слой от полиетилен с ниска плътност (PE)

Адхезивен слой

Лепило, съдържащо:

Естер на хидрогениран колофон



Полибутен
Полиизобутилен
Пентаеритрит тетраакис (3 - (3,5-ди-трет-бутил-4-хидроксифенил) пропионат)
Бемотризинол

Разделящо фолио

Филм от полиетилен терефталатен (PET)

Адхезивен матрикс

Лепило, съдържащо:
Естер на хидрогениран колофон
Полибутен
Полиизобутилен
Пентаеритрит тетраакис (3 - (3,5-ди-трет-бутил-4-хидроксифенил) пропионат)

Освобождаващ слой

Филм от силиконизиран полиетилен терефталатен (PET)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналното пликче за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Материал на първичната опаковка

Пликчето се състои от четири слоя: филм от полиетилен с ниска плътност (най-вътрешен слой), алуминиево фолио, слой хартия и полиетилен терефталатен филм.

Разделящ лист от силиконизиран полиетилен терефталат предпазва от залепване на трансдермалния пластир вътре в пликчето.

Материал на вторичната опаковка

Пликчетата са етикетирани и опаковани заедно с брошура (включително карта и стикери за напомняне) в сгъваема кутия от картон.
Всяка сгъваема кутия съдържа 3, 9 или 18 трансдермални пластира Лизви в отделни пликчета.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и употреба

Пластирът трябва да се прилага веднага след изваждане от защитното пликче.

За да се избегне нарушаване на адхезивните свойства на Лизви в областта, където той е поставен или ще бъде поставен не трябва да се използват гримове, кремове, лосиони, пудри или други продукти за локално приложение.

Активните вещества гестоден и етинилестрадиол представляват риск за околната среда, по-специално за рибата. Освен това, гестоден и етинилестрадиол са устойчиви в околната среда. Използваните пластири не трябва да се изхвърлят в тоалетната, нито да се поставят в системи за изхвърляне на



течни отпадъци. Използваният пластир трябва да се изхвърли внимателно в съответствие със следните инструкции.

Оригиналното пликче трябва да се съхранява след отваряне с цел изхвърлянето на пластира. Използваният пластир трябва да се прегъне на две с адхезивната/лепнещата страна навътре. Трябва да се постави в оригиналното пликче и да се затвори чрез сгъване на отворения край.

Върху пликчето има етикет с две страници. Първата страница на етикета следва да бъде повдигната и да се използва за запечатване на сгънатия ръб на пликчето. Под първата страница - на втората страница има инструкции за изхвърляне.

Пластирът трябва да се изхвърли безопасно на място, недостъпно за деца или домашни любимци.

Всички използвани или неизползвани пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. В случай на съмнение за нещо, трябва да се направи консултация с фармацевт.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140147

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

Дата на първо разрешаване: 28.04.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24/01/2018

