

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirena, 20 mikrogramów/24 h, system terapeutyczny domaciczny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: każdy system terapeutyczny domaciczny zawiera 52 mg lewonorgestrelu (*Levonorgestrelum*).

Uwalniana początkowo dawka wynosi 20 mikrogramów/24 h.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Wykaz substancji pomocniczych.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System terapeutyczny domaciczny.

System terapeutyczny domaciczny uwalniający lewonorgestrel składa się z białego lub prawie białego cylindra, pokrytego nieprzezroczystą membraną, umieszczonego na pionowym ramieniu ramki, która ma kształt litery „T”. Na dolnym końcu białej ramki systemu o kształcie litery „T” znajduje się pętla, natomiast na drugim końcu systemu znajdują się dwa ramiona położone horyzontalnie. Do pętli są przymocowane brązowe nitki służące do usuwania systemu. Ramka w kształcie litery T systemu Mirena zawiera siarczany baru, dzięki któremu jest widoczna w badaniu rentgenowskim. Pionowy trzon systemu domacicznego jest załadowany w rurce na szczycie wkładki. System oraz aplikator nie zawierają widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie ciąży.

Idiopatyczne nadmierne krwawienia miesięczne.

4.2 Dawkowanie i sposób stosowania

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazania do stosowania produktu Mirena przed rozpoczęciem miesiączkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Mirena nie był badany u kobiet w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Produkt Mirena jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby lub rakiem wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produkt Mirena nie był badany u kobiet z niewydolnością nerek.

Sposób stosowania

System Mirena zakładany jest do jamy macicy i zachowuje skuteczność przez 6 lat we wskazaniu zapobieganie ciąży i 5 lat we wskazaniu idiopatyczne nadmierne krwawienia miesięczne.

- Założenie i usunięcie lub wymiana systemu

System Mirena jest dostarczany w sterylnym opakowaniu, które należy otworzyć tuż przed założeniem systemu. Rozpakowany system powinien być zakładany w warunkach aseptycznych. W przypadku uszkodzenia sterylnego opakowania system należy wyrzucić.

System Mirena jest dostarczany wraz z kartą przypominającą dla pacjentki w tekturowym opakowaniu zewnętrznym. Kartę przypominającą dla pacjentki należy wypełnić i przekazać pacjentce po założeniu systemu.

U kobiet w wieku rozrodczym, system Mirena należy założyć w ciągu siedmiu dni od wystąpienia krwawienia miesięcznego. System można wymienić na nowy w dowolnym dniu cyklu. Można go również założyć natychmiast po poronieniu, które wystąpiło w pierwszym trymestrze ciąży.

Założenia poporodowe należy przełożyć do momentu całkowitej inwolucji macicy, jednak nie należy zakładać systemu wcześniej niż po upływie sześciu tygodni od porodu. Jeśli inwolucja macicy jest istotnie opóźniona, należy odczekać do 12 tygodni po porodzie. W przypadku trudności przy zakładaniu systemu i (lub) wyjątkowego bólu lub krwawienia, podczas lub po założeniu, należy rozważyć możliwość wystąpienia perforacji i podjąć odpowiednie działania, takie jak badanie fizykalne i ultrasonograficzne. Samo badanie fizykalne (w tym kontrola nici) może być niewystarczające do wykluczenia częściowej perforacji.

Zdecydowanie zaleca się, aby system Mirena był zakładany tylko przez lekarzy posiadających doświadczenie w zakładaniu systemu Mirena i (lub), którzy odbyli odpowiednie szkolenia nt. zakładania systemu Mirena.

W celu usunięcia systemu Mirena z jamy macicy należy delikatnie pociągnąć kleszczykami za nitki wystające z kanału szyjki macicy. Jeśli nitki nie są widoczne, a system znajduje się w jamie macicy, można użyć wąskiego haczyka chirurgicznego. Ten sposób może wymagać rozszerzenia kanału szyjki lub innych interwencji chirurgicznych.

System Mirena należy usunąć po upływie 6 lat od założenia we wskazaniu zapobieganie ciąży i po upływie 5 lat we wskazaniu idiopatyczne nadmierne krwawienia miesięczne. Jeśli pacjentka pragnie kontynuować stosowanie tej samej metody, to po usunięciu poprzedniego systemu można od razu założyć nowy.

Jeżeli nie planuje się ciąży, u pacjentek w wieku rozrodczym system Mirena należy usunąć w ciągu 7 dni od rozpoczęcia krwawienia miesięcznego, pod warunkiem, że kobieta regularnie miesiączkuje. Jeśli system zostanie usunięty w dowolnym innym momencie w trakcie cyklu lub kobieta nie miesiączkuje regularnie i odbyła stosunek płciowy w ciągu tygodnia, istnieje możliwość zajścia w ciążę. W celu zapewnienia ciągłości antykoncepcji należy natychmiast założyć nowy system lub rozpocząć stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej.

Po usunięciu produktu Mirena, należy sprawdzić czy system nie został uszkodzony. Odnotowano pojedyncze przypadki przesunięcia cylindrycznego zbiorniczka z hormonem w kierunku ramion systemu i ukrycie ich wewnątrz cylindra. O ile system pozostaje kompletny, taka sytuacja nie wymaga dodatkowego postępowania. Zgrubienia na końcach ramion poziomych zwykle zapobiegają całkowitemu zsunięciu zbiorniczka z podstawy systemu w kształcie litery „T”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymieniona w punkcie 6.1.

Ciąża lub podejrzenie ciąży;

Nowotwory progestagenu-zależne, np. rak piersi;

Istniejące lub nawracające stany zapalne narządów miednicy;

Zapalenie szyjki macicy;

Infekcje dolnego odcinka dróg rodnych;

Poporodowe zapalenie błony śluzowej macicy;

Infekcje macicy po poronieniu w ciągu ostatnich trzech miesięcy;

Stany, które sprzyjają rozwojowi infekcji; Dysplazja nabłonka szyjki macicy;

Nowotwór złośliwy szyjki lub trzonu macicy;

Nieidiagnostowane krwawienia z dróg rodnych;

Wrodzone lub nabyte zmiany w szyjce lub jamie macicy, jak np. włókniakomięśniaki zniekształcające jamę macicy;

Ostra choroba wątroby lub nowotwór wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia lub pojawienia się po raz pierwszy jakiegokolwiek z niżej wymienionych stanów, system Mirena powinien być stosowany ostrożnie, po konsultacji z lekarzem specjalistą, lub należy rozważyć usunięcie systemu domacicznego:

- migrena, migrena ogniskowa z asymetrycznymi ubytkami pola widzenia lub z innymi objawami wskazującymi na przemijające niedokrwienie mózgu
- wyjątkowo silny ból głowy
- żółtaczka
- znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- ciężka choroba tętnic, jak np. udar mózgu lub zawał serca
- ostra żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

System Mirena należy stosować ostrożnie u kobiet z wrodzonymi wadami serca lub wadami zastawek serca, zwiększającymi ryzyko zapalenia wsierdza.

Ponieważ małe dawki lewonorgestrelu mogą wpływać na tolerancję glukozy, u kobiet chorujących na cukrzycę, stosujących system Mirena należy okresowo kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Jednakże, generalnie nie ma potrzeby modyfikować sposobu stosowania systemu Mirena u kobiet z cukrzycą.

Nieregularne krwawienia mogą maskować pewne objawy związane z występowaniem polipów lub raka endometrium, dlatego w razie ich wystąpienia należy rozważyć odpowiednie działania diagnostyczne.

- Badanie lekarskie, konsultacja

Przed założeniem systemu należy poinformować pacjentkę o skuteczności, zagrożeniach — w tym o objawach podmiotowych i przedmiotowych tych zagrożeń opisanych w ulotce dołączonej do opakowania — i działaniach niepożądanych systemu Mirena. Należy przeprowadzić badanie lekarskie, włącznie z badaniem narządów miednicy mniejszej i badaniem piersi. W razie potrzeby należy wykonać badanie wymazu z szyjki macicy, według decyzji lekarza. Należy wykluczyć ciążę i choroby przenoszone drogą płciową, a infekcje dróg rodnych należy wyleczyć przed założeniem systemu. Należy określić położenie macicy i wielkość jamy macicy. Prawidłowe wprowadzenie systemu do dna macicy zapewnia równomierne działanie progestagenu na całą błonę śluzową macicy, a tym samym maksymalną skuteczność działania systemu, jak również chroni przed jego

wypadnięciem. Należy więc ściśle przestrzegać wskazówek dotyczących zakładania systemu. Ponieważ technika zakładania systemu jest różna od innych wkładek wewnątrzmacicznych, należy położyć szczególny nacisk na szkolenie prawidłowej techniki zakładania. Zakładaniu oraz usuwaniu systemu może towarzyszyć niewielki ból i krwawienie. Zabieg może wywołać omdlenie na skutek reakcji wazowagalnej lub napad padaczkowy u chorych na padaczkę.

Pacjentkę należy ponownie zbadać w ciągu 4 do 12 tygodni po założeniu systemu Mirena, a następnie raz w roku. Jeżeli zachodzi potrzeba, badania kontrolne przeprowadza się częściej.

System Mirena nie jest odpowiednim środkiem do antykoncepcji doraźnej do stosowania po stosunku bez skutecznego zabezpieczenia.

Nieregularne krwawienia lub plamienia występują często w czasie pierwszych miesięcy po założeniu systemu, dlatego wszelkie zmiany patologiczne endometrium należy wykluczyć przed założeniem systemu Mirena. Stany patologiczne endometrium należy wykluczyć również w przypadku wystąpienia krwawień u pacjentki, która ma założony system Mirena w celu antykoncepcji, a obecnie stosuje estrogenową hormonalną terapię zastępczą. Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się przez dłuższy czas, należy wdrożyć właściwe postępowanie diagnostyczne.

- Skąpe krwawienie miesięczne lub brak krwawienia miesięcznego

Skąpe krwawienie i (lub) brak krwawienia może wystąpić u około 20% kobiet w wieku rozrodczym, które stosują system Mirena. Pod koniec 6. roku stosowania systemu, skąpe krwawienie i brak krwawienia występują odpowiednio u 31% i 24% kobiet stosujących system Mirena. Jeśli od ostatniej miesiączki upłynęło więcej niż sześć tygodni, należy rozważyć możliwość ciąży. U kobiet niemiesiączkujących ponawiane wykonywanie testu ciążowego nie jest konieczne, chyba że wystąpią inne objawy ciąży.

- Infekcje narządów miednicy mniejszej

Rurka aplikatora pomaga chronić system Mirena przed zanieczyszczeniem mikroorganizmami podczas zakładania systemu. Aplikator systemu Mirena został tak zaprojektowany, by zminimalizować ryzyko infekcji. U kobiet stosujących wkładki zawierające miedź ryzyko zakażenia jest największe w pierwszym miesiącu po założeniu, a następnie maleje. Niektóre badania sugerują, że częstość infekcji narządów miednicy mniejszej w czasie stosowania systemu Mirena jest mniejsza niż w przypadku stosowania wkładek zawierających miedź. Znanymi czynnikami ryzyka infekcji narządów miednicy mniejszej są kontakty seksualne z wieloma partnerami. Infekcje narządów miednicy mniejszej mogą mieć poważne konsekwencje, tzn. mogą wpływać na płodność i zwiększać ryzyko ciąży pozamaciowej.

Podobnie jak w przypadku innych zabiegów ginekologicznych lub chirurgicznych, również po założeniu systemu terapeutycznego domacicznego może dojść do rozwoju ciężkiego zakażenia lub sepsy (w tym sepsy wywołanej przez paciorkowce grupy A).

System Mirena należy usunąć, jeśli dochodzi do nawracających infekcji błony śluzowej macicy, narządów miednicy mniejszej lub jeśli występują ostre stany zapalne lub nie ustępują one po kilkudniowym leczeniu.

Badania bakteriologiczne i kontrolne są wskazane, gdy wystąpią nawet nieznaczne objawy wskazujące na infekcję.

- Samoistne wypadnięcie systemu

W badaniach klinicznych systemu Mirena we wskazaniu w antykoncepcji, częstość wypadnięcia systemu była niewielka (<4% założonych systemów) i pozostawała w takim samym zakresie jak zgłaszana dla innych wkładek wewnątrzmacicznych i systemów terapeutycznych domacicznych.

Objawami częściowego lub całkowitego wypadnięcia systemu Mirena mogą być krwawienie lub ból. Do wydalenia systemu z jamy macicy może również dojść bez wiedzy pacjentki, co prowadzi do utraty właściwości antykoncepcyjnych. Ponieważ system Mirena zmniejsza obfitość krwawień miesięczkowych, nasilenie tych krwawień może być objawem wypadnięcia lub przemieszczenia się systemu.

Ryzyko wypadnięcia jest zwiększone u:

- Kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi w wywiadzie (w tym kobiet, które stosują system Mirena w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych)
- Kobiet z wyższym niż prawidłowy BMI (ang. Body Mass Index - wskaźnik masy ciała) w momencie zakładania systemu; ryzyko to wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem BMI.

Należy poinformować pacjentkę, o możliwych objawach wypadnięcia oraz o sposobie sprawdzenia nici systemu Mirena oraz poinstruować ją, aby skontaktowała się z lekarzem, jeśli nitki nie są wyczuwalne. Należy stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne (takie jak prezerwatywa) do czasu potwierdzenia lokalizacji systemu Mirena.

Częściowe wypadnięcie może zmniejszyć skuteczność działania systemu Mirena.

W przypadku częściowego wypadnięcia systemu Mirena należy go usunąć. Nowy system może być założony od razu po usunięciu poprzedniego, pod warunkiem, że ciąża została wykluczona.

- Perforacja ściany macicy

Może dojść, najczęściej podczas zakładania, do naruszenia bądź przebicia trzonu lub szyjki macicy i zmniejszenia skuteczności systemu Mirena, przy czym fakt ten może zostać wykryty dopiero w późniejszym czasie. W takim przypadku system należy usunąć; może w tym celu być konieczne wykonanie zabiegu operacyjnego.

W szeroko zakrojonym prospektywnym, porównawczym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wewnątrzmaciczną (n=61448), obejmującym roczny okres obserwacji, częstość występowania perforacji wyniosła 1,3 przypadku (95% CI: 1,1–1,6) na 1000 założeń w całej kohorcie objętej badaniem, 1,4 przypadku (95% CI: 1,1–1,8) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących system Mirena i 1,1 przypadku (95% CI: 0,7–1,6) na 1000 założeń w kohorcie kobiet stosujących wkładkę zawierającą miedź.

W badaniu tym wykazano, że zarówno karmienie piersią w terminie zakładania, jak i poród w okresie do 36 tygodni przed założeniem wiązały się ze zwiększonym ryzykiem perforacji (tabela 1). Oba czynniki ryzyka były niezależne od rodzaju zastosowanej antykoncepcji wewnątrzmaciczej.

Tabela 1: Częstość występowania perforacji na 1000 założeń w całej kohorcie obserwowanej przez 1 rok, ze stratyfikacją ze względu na karmienie piersią i czas, od porodu do założenia (wieloródki)

	Karmienie piersią w terminie zakładania	Niekarmienie piersią w terminie zakładania
Założenie <36 tygodni po porodzie	5,6 (95% CI: 3,9–7,9; n=6047 założeń)	1,7 (95% CI: 0,8–3,1; n=5927 założeń)
Założenie >36 tygodni po porodzie	1,6 (95% CI: 0,0–9,1; n=608 założeń)	0,7 (95% CI: 0,5–1,1; n=41910 założeń)

Po wydłużeniu okresu obserwacji do 5 lat w podgrupie w niniejszym badaniu (N = 39 009 kobiet, którym założono system Mirena lub wkładkę zawierającą miedź, u 73% z tych kobiet dostępne były informacje dotyczące pełnego 5-letniego okresu obserwacji), częstość występowania perforacji

wykrytej w dowolnym momencie w ciągu całego 5-letniego okresu wyniosła 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) na 1000 założeń. Potwierdzono, że karmienie piersią w momencie założenia i poród w okresie 36 tygodni przed założeniem były czynnikami ryzyka również w podgrupie obserwowanej przez maksymalnie 5 lat.

Ryzyko perforacji może być zwiększone u kobiet z trwałym tyłozgięciem macicy.

Ponowne badanie lekarskie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi podanymi w punkcie zatytułowanym „Badanie lekarskie/konsultacja” powyżej, przy czym wytyczne te należy dostosować do wskazań klinicznych u kobiet z czynnikami ryzyka perforacji.

- Rak piersi

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych stwierdzono nieznacznie zwiększone ryzyko względne ($RR = 1,24$) zachorowania na raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne (ang. combined oral contraceptives - COCs), głównie zaś produkty stanowiące połączenie estrogenu z progestagenem. Owa różnica w ryzyku stopniowo zmniejsza się w okresie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków raka piersi u kobiet aktualnie lub w przeszłości stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących tabletki zawierające wyłącznie progestagen jest najprawdopodobniej zbliżone do ryzyka zachorowania na ten nowotwór u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. W przypadku produktów zawierających wyłącznie progestageny dowody naukowe oparte są na dużo mniej licznych populacjach pacjentek i są w związku z tym mniej jednoznaczne niż w przypadku pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

- Ciąża pozamaciczna

U kobiet z przebytą ciążą pozamaciczną, po zabiegach chirurgicznych na jajowodach lub z infekcją narządów miednicy mniejszej zwiększa się ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży pozamacicznej należy rozważyć w przypadku wystąpienia bólu w podbrzuszu, szczególnie gdy towarzyszy on zatrzymaniu krwawienia miesięczkowego lub pojawieniu się krwawień u kobiet niemiesiączkujących. Ryzyko bezwzględne ciąży ektopowej w przypadku stosowania systemu terapeutycznego domacicznego Mirena jest niskie ze względu na ogólnie obniżone prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży u kobiet stosujących system terapeutyczny domaciczny Mirena w porównaniu z kobietami niestosującymi żadnych metod antykoncepcji. W szeroko zakrojonym, prospektywnym, porównawczym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z okresem obserwacji wynoszącym rok, częstość występowania ciąży ektopowej przy stosowaniu systemu Mirena wyniosła 0,02%. W badaniach klinicznych bezwzględna częstość występowania ciąży ektopowej w przypadku stosowania systemu terapeutycznego domacicznego Mirena wyniosła około 0,1% na rok, podczas gdy w przypadku kobiet niestosujących żadnych metod antykoncepcji wyniosła 0,3-0,5% na rok. Jeśli jednak kobieta zajdzie w ciążę pomimo obecności systemu terapeutycznego domacicznego Mirena w jamie macicy, wówczas względne prawdopodobieństwo tego, że ciąża ta jest ciążą ektopową, jest zwiększone.

- Brak nitki w ujściu szyjki macicy

Jeśli podczas badania kontrolnego nitki służące do usuwania systemu nie są widoczne w ujściu szyjki macicy, należy wykluczyć ciążę. Nitki mogły schować się do kanału szyjki lub do jamy macicy i mogą się pojawić dopiero w czasie następnego krwawienia miesięczkowego. Jeżeli wykluczono ciążę, nitki zwykle można odnaleźć w kanale szyjki przy pomocy odpowiednich instrumentów. Jeśli nitki nie można znaleźć, należy rozważyć możliwość wydalenia systemu lub perforacji. W celu upewnienia się o prawidłowym umiejscowieniu systemu można wykonać badanie USG. Jeśli badanie USG nie może zostać wykonane lub nie powiodło się, można przeprowadzić badanie radiologiczne, aby zlokalizować system Mirena.

- Powiększenie pęcherzyków

Właściwości antykoncepcyjne systemu Mirena związane są głównie z jego działaniem miejscowym, tak więc u kobiet w wieku rozrodczym cykle miesięczne są zwykle owulacyjne. Dochodzi w nich do pęknięcia pęcherzyka jajnikowego. Niekiedy niepęknięty pęcherzyk przez pewien czas nie zanika i może powiększać się, dając objawy podobne do torbieli jajnika. Powiększone pęcherzyki jajnikowe można stwierdzić u 12% pacjentek stosujących system Mirena. W większości przypadków nie dają one żadnych objawów, czasem jednak mogą powodować ból w obrębie miednicy mniejszej lub ból w czasie stosunku.

W większości przypadków powiększone pęcherzyki zanikają samoistnie w ciągu dwóch do trzech miesięcy. Jeśli to nie nastąpi, zaleca się regularne badania kontrolne USG i wdrożenie postępowania diagnostyczno-leczniczego. Rzadko konieczne jest leczenie chirurgiczne.

- Zaburzenia psychiczne

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

- Ważne informacje o niektórych składnikach systemu Mirena

Szkielet w kształcie litery „T” zawiera siarczan baru, dzięki czemu szkielet jest widoczny podczas badania radiologicznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Może dochodzić do interakcji z lekami, które indukują lub hamują enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia klirensu hormonów płciowych.

Substancje zwiększające klirens lewonorgestrelu, np.:

fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i być może również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i preparaty dziurawca.

Wpływ tych leków na skuteczność działania systemu Mirena nie jest znany, jednak nie powinien mieć dużego znaczenia ze względu na miejscowy mechanizm działania.

Substancje o zróżnicowanym wpływie na klirens lewonorgestrelu:

Wiele inhibitorów proteaz i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wirusa HIV/HCV podawane równocześnie z hormonami płciowymi może zwiększać lub zmniejszać stężenie progestagenów w osoczu.

Substancje zmniejszające klirens lewonorgestrelu (inhibitory enzymów), np.:

Silne i umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie progestagenów w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- Ciąża

Stosowanie systemu Mirena w czasie ciąży lub przy podejrzeniu ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Pacjentce, która zaszła w ciążę pomimo założonego systemu, należy usunąć system tak szybko, jak to możliwe, ponieważ systemy antykoncepcyjne pozostawione w jamie macicy mogą zwiększać ryzyko poronienia czy porodu przedwczesnego. Usuwanie systemu Mirena lub badanie jamy macicy może również doprowadzić do samoistnego poronienia. Należy wykluczyć ciążę pozamaciczną. Pacjentkę, która zdecyduje się na utrzymanie ciąży, mimo iż nie ma możliwości usunięcia systemu, należy poinformować o ryzyku i konsekwencjach porodu przedwczesnego dla dziecka. Ciążę należy prowadzić pod szczególną kontrolą lekarza. Pacjentkę trzeba poinformować, że wszelkie objawy sugerujące komplikacje ciąży, np. ściskający ból brzucha z towarzyszącą gorączką, należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Ponadto nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wirylizacji płodów żeńskich z powodu wewnątrzmacicznej ekspozycji na lewonorgestrel. Odnotowano pojedyncze przypadki maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych płodów żeńskich w następstwie miejscowej ekspozycji na lewonorgestrel podczas ciąży z założonym systemem terapeutycznym domacicznym uwalniającym lewonorgestrel.

- **Karmienie piersią**

Dobowa dawka lewonorgestrelu i jego stężenie we krwi są mniejsze niż w przypadku stosowania jakiegokolwiek innej hormonalnej metody antykoncepcyjnej, jakkolwiek lewonorgestrel przenika do mleka matki. Około 0,1% dawki lewonorgestrelu może przechodzić z mlekiem do organizmu dziecka. W czasie karmienia piersią antykoncepcja hormonalna nie jest polecana jako metoda „pierwszego wyboru”, natomiast środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestageny są metodami „drugiego wyboru”, zaraz po metodach niehormonalnych.

Stosowanie systemu Mirena nie ma szkodliwego wpływu na wzrost i rozwój dziecka, jeśli stosuje się go po sześciu tygodniach od porodu. Nie stwierdzono również, aby produkty zawierające tylko progestagen wpływały na ilość lub jakość pokarmu.

- **Płodność**

Usunięcie systemu Mirena przywraca normalną płodność kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwuje się najczęściej w pierwszych miesiącach po założeniu systemu Mirena i przemijają z upływem czasu. W czasie stosowania systemu działania te przemijają. W uzupełnieniu działań niepożądanych podanych w punkcie 4.4, zanotowano następujące działania niepożądane wśród pacjentek stosujących system Mirena.

Do działań niepożądanych sklasyfikowanych jako bardzo częste (występujące u ponad 10% pacjentek) należą: nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub macicy, takie jak: plamienia, skąpe krwawienia lub jego brak oraz łagodne torbiele jajników.

W czasie pierwszych sześciu miesięcy stosowania systemu Mirena średnia liczba dni, w których występowały plamienia, zmniejszyła się stopniowo z dziewięciu do czterech. Z 20% do 3% zmniejszyła się liczba pacjentek, u których w pierwszych trzech miesiącach stosowania systemu

krwawienia trwały dłużej niż 8 dni. Badania kliniczne prowadzone w pierwszym roku stosowania systemu wykazały, że u 17% kobiet krwawienie miesięczne zanikło na co najmniej trzy miesiące. Pod koniec 6. roku stosowania produktu Mirena przedłużające się i nieregularne krwawienia występują odpowiednio u 2% i 15% kobiet stosujących produkt Mirena; brak krwawienia występuje u 24%, a rzadkie krwawienie u 31% kobiet stosujących produkt Mirena.

Określenie częstości występowania łagodnych torbieli jajnika zależało od zastosowanej metody diagnostycznej. W badaniach klinicznych, u 12% pacjentek stosujących system Mirena, obserwowano powiększone pęcherzyki jajnikowe, jednak większość z nich nie dawała objawów i zanikała w okresie trzech miesięcy.

W tabeli 2 poniżej przedstawiono działania niepożądane według terminologii MedDRA. Częstość występowania jest oparta na danych z badań klinicznych.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
zaburzenia psychiczne		nastroje depresyjne/depresja, nerwowość, zmniejszone libido		
zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	migrena	
zaburzenia naczyniowe		zawroty głowy		
zaburzenia żołądka i jelit		ból w podbrzuszu, nudności	wzdęcia brzucha	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	łysienie, hirsutyzm, świąd, wyprysk, ostuda/hiperpigmentacja skóry	wysypka, pokrzywka
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców		
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	wystąpienie torbieli jajników krwawienie z macicy/dróg rodnych, w tym plamienie, rzadkie krwawienie, brak miesiączki	ból w miednicy, bolesne miesiączkowanie, upławy, zapalenie sromu i pochwy, tkliwość piersi, ból piersi, wypadnięcie systemu	perforacja macicy,* zapalenie organów miednicy mniejszej, zapalenie błony śluzowej trzonu macicy, zapalenie szyjki macicy/rozmaz normalny klasy II Papanicolaou	
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			obrzęk	
badania		zwiększenie masy		

diagnostyczne		ciała		
---------------	--	-------	--	--

W celu opisanie pewnych reakcji i ich objawów oraz związanych stanów użyto najbardziej odpowiednich wyrażen MedDRA.

*) Podana częstość została ustalona na podstawie szeroko zakrojonego, prospektywnego, porównawczego, nieinterwencyjnego badania kohortowego z udziałem kobiet stosujących antykoncepcję wewnątrzmaciczną, które pokazało, że karmienie piersią w terminie założenia systemu i założenie w okresie 36 tygodni po porodzie są niezależnymi czynnikami ryzyka perforacji (patrz punkt: 4.4). W badaniach klinicznych systemu Mirena, z których wykluczano kobiety karmiące piersią, częstość występowania perforacji określano jako „rzadko”.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Po założeniu systemu terapeutycznego domacicznego opisywano przypadki sepsy (w tym sepsy wywołanej przez paciorkowce z grupy A) (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę po umieszczeniu systemu w macicy, względne prawdopodobieństwo ciąży pozamacicznej jest zwiększone.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Opisywano przypadki raka piersi (częstość nieznana, patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Plastikowy system terapeutyczny domaciczny z progestagenem.

Kod ATC: G 02 BA 03

Lewonorgestrel jest progestagenem wykazującym właściwości antyestrogenowe szeroko stosowanym w ginekologii; jako składnik progestagenowy w doustnych produktach antykoncepcyjnych i w hormonalnej terapii zastępczej bądź samodzielnie w antykoncepcji progestagenowej doustnej lub implantach podskórnych. Lewonorgestrel może być także podawany bezpośrednio do jamy macicy

w postaci systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego hormon. Metoda ta pozwala na stosowanie bardzo małej dawki dobowej, gdyż hormon uwalniany jest bezpośrednio do narządu docelowego.

System Mirena wykazuje miejscowe działanie progestagenowe w jamie macicy. Przy dużym stężeniu lewonorgestrelu w błonie śluzowej macicy zmniejsza się liczba receptorów estrogenowych i progesteronowych - dlatego endometrium staje się niewrażliwe na krążący estradiol i obserwuje się zahamowanie jego wzrostu. Podczas stosowania systemu Mirena obserwuje się zmiany morfologiczne endometrium oraz słabe reakcje miejscowe na ciało obce. Zagęszczenie śluzu szyjkowego zapobiega przedostawaniu się plemników przez kanał szyjki macicy. Środowisko miejscowe w macicy i jajowodach hamuje ruchliwość i czynność plemników, zapobiegając zapłodnieniu. U niektórych kobiet zostaje zahamowana owulacja.

Skuteczność działania antykoncepcyjnego systemu Mirena badano w 5 dużych badaniach klinicznych z udziałem 3330 kobiet stosujących system Mirena. Wskaźnik Pearl'a po 1 roku wynosił około 0,2%, a skumulowany odsetek zawadności po 5 latach wynosił około 0,7%. Skuteczność działania antykoncepcyjnego systemu Mirena podczas stosowania dłużej niż 5 lat była oceniana w badaniu klinicznym z udziałem 362 kobiet stosujących system Mirena.

W 6. roku stosowania produktu Mirena wskaźnik Pearl'a wynosił 0,35 [95% CI (0,01; 1,95)].

Tabela 3: Skumulowany odsetek zawadności (%) i wskaźnik Pearl'a

Rok	Skumulowany odsetek zawadności (%)*	Wskaźnik Pearl'a
Skuteczność działania antykoncepcyjnego w latach 1 do 5 (N=3330, Dane zebrane z badań dotyczących zapobiegania ciąży do 5 lat)		
Rok 1	0,20	0,21
Lata 1 do 5	0,71	
Skuteczność działania antykoncepcyjnego powyżej 5 lat stosowania (N=362, przedłużone badanie Mireny)		
Rok 6	0,29	0,35

*metoda Kaplana-Meiera

Odsetki zawadności obejmują także ciążę, do których doszło w związku z niewykrytymi wydaleniami systemu lub perforacjami. Podobną skuteczność działania antykoncepcyjnego stwierdzono także w dużym badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu, w którym wzięło udział ponad 17000 kobiet stosujących system Mirena. Ponieważ stosowanie systemu Mirena nie wymaga przestrzegania codziennego przyjmowania produktu, odsetek ciąży przy "typowym stosowaniu" jest zbliżony do obserwowanego w kontrolowanych badaniach klinicznych ("idealne stosowanie").

Stosowanie systemu Mirena nie wpływa na płodność w przyszłości. U 80% kobiet planujących ciążę doszło do zapłodnienia w czasie 12 miesięcy od usunięcia systemu.

Zmiany charakteru krwawień są objawem bezpośredniego wpływu lewonorgestrelu na błonę śluzową trzonu macicy i nie mają wpływu na cykl owulacyjny. U kobiet z różnym przebiegiem krwawienia miesięczkowego nie ma wyraźnych różnic w rozwoju pęcherzyków, owulacji lub wydzielania estradiolu i progesteronu. W procesie hamowania zmian endometrium, w pierwszych miesiącach stosowania systemu Mirena, może zwiększyć się ilość plamień. Następnie, w wyniku silnego zahamowania zmian endometrium, dochodzi do skrócenia czasu trwania i zmniejszenia obfitości krwawienia miesięczkowego. Niewielkie krwawienie często zmniejsza się aż do całkowitego

ustąpienia. U pacjentek stosujących system Mirena czynność jajników i stężenie estradiolu pozostają prawidłowe, nawet pomimo braku krwawienia miesięczkowego.

System Mirena wykazuje skuteczność w leczeniu nadmiernych krwawień miesięczkowych. U kobiet miesiączkujących w czasie używania systemu Mirena, utrata krwi menstruacyjnej zmniejszyła się do 62-94% w trzecim miesiącu i do 71-95% w szóstym miesiącu. W porównaniu z ablacją lub resekcją błony śluzowej macicy, system Mirena wykazał taką samą skuteczność w zmniejszaniu utraty krwi miesięczkowej do dwóch lat. W przypadku krwawień wywoływanych przez włókniaki podśluzówkowe skuteczność leczenia może być mniejsza. Wraz ze zmniejszeniem obfitości krwawień zwiększa się stężenie hemoglobiny we krwi. System Mirena łagodzi również bóle miesięczkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Substancją czynną produktu Mirena jest lewonorgestrel. Lewonorgestrel jest bezpośrednio uwalniany do jamy macicy. W tabeli 3 podano oszacowane wartości szybkości uwalniania lewonorgestrelu w warunkach *in vivo*.

Tabela 4: Oszacowane wartości szybkości uwalniania substancji czynnej *in vivo* z produktu Mirena:

Czas	Oszacowana szybkość uwalniania <i>in vivo</i> [mikrogramy/24 godziny]
Początkowo	20
1 rok po założeniu	18
5 lat po założeniu	10
6 lat po założeniu	9
Średnio w okresie 5 lat	15
Średnio w okresie 6 lat	15

Wchłanianie

Lewonorgestrel jest uwalniany natychmiast po umieszczeniu systemu Mirena w jamie macicy (na podstawie pomiarów jego stężenia w surowicy). Duże miejscowe uwalnianie produktu w jamie macicy, które jest istotne w miejscowym działaniu systemu Mirena na błonę śluzową macicy prowadzi do dużego gradientu stężeń pomiędzy *endometrium*, a *miometrium* macicy (>100-krotny gradient pomiędzy *endometrium* i *miometrium*) oraz do małego stężenia lewonorgestrelu w surowicy (>1000-krotny gradient pomiędzy *endometrium* i surowicą). Prędkość uwalniania lewonorgestrelu w jamie macicy *in vivo* wynosi początkowo 20 µg/dobę i zmniejsza się po 5 latach do 10 µg/dobę. Ponad 90% uwolnionego lewonorgestrelu jest dostępne ogólnoustrojowo.

Lewonorgestrel jest wykrywalny w surowicy po 1 godzinie od umieszczenia systemu Mirena w jamie macicy. Stężenie maksymalne jest osiągane w ciągu 2 tygodni po umieszczeniu systemu. Wskutek zmniejszającej się szybkości uwalniania, mediana stężenia lewonorgestrelu w surowicy zmniejsza się z 206 pg/ml (25 - 75 percentyl: 151 pg/ml - 264 pg/ml) po 6 miesiącach do 194 pg/ml (146 pg/ml - 266 pg/ml) po 12 miesiącach oraz do 131 pg/ml (113 pg/ml - 161 pg/ml) po 60 miesiącach u kobiet w wieku rozrodczym o masie ciała powyżej 55 kg. Po 72 miesiącach (6 latach) mediana stężenia lewonorgestrelu wynosiła 113 pg/ml (87,3 pg/ml do 155 pg/ml).

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się nieswoiście z albuminami osocza oraz swoiście z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Mniej niż 2% krążącego lewonorgestrelu występuje w postaci wolnego steroidu. Lewonorgestrel wiąże się z wysokim powinowactwem z SHBG. W związku z tym zmiany stężenia SHBG w surowicy powodują zwiększenie (w przypadku większych stężeń SHBG) lub zmniejszenie (w przypadku mniejszych stężeń SHBG) całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy. Stężenie SHBG ulegało zmniejszeniu o średnio 20-30% w trakcie pierwszego miesiąca po założeniu systemu Mirena, utrzymywało się na stabilnym poziomie w trakcie pierwszego roku i nieco

się zwiększało w późniejszym okresie. W 6. roku stosowania stężenie SHBG pozostawało stabilne. Średnia pozorna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi około 106 l.

Wykazano, że masa ciała i stężenie SHBG we krwi mają wpływ na ogólnoustrojowe stężenie lewonorgestrelu, tj. mała masa ciała i (lub) duże stężenie SHBG zwiększają stężenie lewonorgestrelu. U kobiet w wieku rozrodczym o małej masie ciała (37 - 55 kg) mediana stężenia lewonorgestrelu we krwi jest około 1,5-krotnie większa.

Biotransformacja

Lewonorgestrel jest intensywnie metabolizowany. Najważniejszymi szlakami metabolicznymi są redukcja grupy $\Delta 4$ -3-okso i hydroksylacja w pozycjach 2 α , 1 β i 16 β , po czym następuje sprzęganie. Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie oksydacyjnym LNG jest cytochrom CYP3A4. Dostępne dane z badań *in vitro* wskazują, że reakcje biotransformacji zależne od CYP mogą mieć niewielkie znaczenie dla LNG w porównaniu z redukcją i sprzęganiem.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy lewonorgestrelu wynosi około 1,0 ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości lewonorgestrelu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalone z moczem i kałem w proporcji około 1. Okres półtrwania w fazie eliminacji, który dotyczy głównie metabolitów wynosi około 1 doby.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka lewonorgestrelu zależna jest od stężenia SHBG, które samo jest pod wpływem estrogenów i androgenów. Zmniejszenie stężenia SHBG prowadzi do zmniejszenia całkowitego stężenia lewonorgestrelu w surowicy, co wskazuje na nieliniowy przebieg farmakokinetyki lewonorgestrelu w czasie. Ze względu na głównie miejscowe działanie Mireny, nie ma to wpływu na skuteczność systemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania nad bezpieczeństwem nie wykazały znaczącego ryzyka dla ludzi, w oparciu o dane z badań lewonorgestrelu nad farmakologią, farmakokinetyką, toksycznością, genotoksycznością i potencjałem rakotwórczym. Lewonorgestrel jest dokładnie zbadanym progestagenem, z dobrze udokumentowanym profilem bezpieczeństwa po podaniu ogólnoustrojowym. Po domacicznym podawaniu lewonorgestrelu samicom małp przez okres od 9 do 12 miesięcy badania potwierdziły miejscową aktywność farmakologiczną z dobrą tolerancją miejscową i brak objawów toksyczności ogólnoustrojowej. Nie obserwowano toksycznego działania na płód królików po domacicznym podawaniu lewonorgestrelu. Ocena bezpieczeństwa elastomerów zastosowanych do wykonania zbiornika, z którego uwalniany jest hormon, polietylenowych części systemu oraz mieszaniny elastomeru i lewonorgestrelu nie wykazała niezgodności biologicznych. Badania oparto zarówno na ocenie toksyczności genetycznej w standardowych testach *in vitro* i *in vivo*, jak i na wynikach testów zgodności biologicznej prowadzonych na myszach, szczurach, świnkach morskich i królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polidimetylosiloksan elastomer

Polidimetylosiloksan tubing zawiera bezwodną krzemionkę koloidalną

T-body o składzie:

Polietylen zawierający 20 – 24 % siarczanu baru

Nici o składzie:

Polietylen

Tlenki żelaza (E 172) poniżej 1 %

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

System Mirena jest pakowany w termicznie ukształtowane opakowanie typu blister z odrywaniem wieczkiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jakiegokolwiek pozostałości lub nieużyte części produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi odpadów medycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11959

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 09.12.2005 r.

Data ostatniej rerejestracji: 31.07.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.09.2021 r.