

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MIRENA®

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mirena®, ενδομήτριο εξάρτημα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης, 52 mg/εξάρτημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Λεβονοργεστρέλη 52 mg. Ο αρχικός ρυθμός αποδέσμευσης είναι 20 µg/24 ώρες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενδομήτριο εξάρτημα που αποδεσμεύει λεβονοργεστρέλη.

Το ενδομήτριο εξάρτημα αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης αποτελείται από ένα λευκό ή υπόλευκο κυρίως τμήμα του φαρμάκου που επικαλύπτεται από μία αδιαφανή μεμβράνη, το οποίο βρίσκεται πάνω στο κατακόρυφο στέλεχος του σώματος με σχήμα T. Το λευκό σώμα T έχει μία θηλιά στο ένα άκρο του κατακόρυφου στελέχους και δύο οριζόντιους βραχίονες στην άλλη άκρη. Τα καφέ νήματα αφαίρεσης είναι συνδεδεμένα με τη θηλιά. Το πλαίσιο T του Mirena® περιέχει θειικό βάριο, το οποίο το καθιστά ορατό σε ακτινογραφία. Το κατακόρυφο στέλεχος του ενδομητρίου εξαρτήματος είναι τοποθετημένο στο σωλήνα εισαγωγής στην άκρη του εισαγωγέα. Το ενδομήτριο εξάρτημα και ο εισαγωγέας είναι ουσιαστικά ελεύθεροι ορατών προσμίξεων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη

Προστασία από υπερπλασία του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης

Ιδιοπαθής μηννορραγία

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Mirena® εισάγεται στην κοιλότητα της μήτρας και είναι δραστικό για 6 χρόνια για την ένδειξη της αντισύλληψης και 5 χρόνια για την ένδειξη της Ιδιοπαθούς μηννορραγίας.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, το Mirena® μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οιστρογονικά σκευάσματα από του στόματος ή διαδερμικής χρήσης, που δεν περιέχουν προγεσταγόνα.

- Τοποθέτηση και αφαίρεση/αντικατάσταση

Το Mirena® παρέχεται με μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς στο εξωτερικό κουτί. Συμπληρώστε την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς και δώστε την στον ασθενή, μετά την εισαγωγή.

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το εξάρτημα Mirena® πρέπει να εισάγεται στην κοιλότητα της μήτρας σε διάστημα 7 ημερών από την έναρξη της εμμήνου ρύσης. Το εξάρτημα Mirena® μπορεί να αντικατασταθεί από νέο εξάρτημα Mirena® ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου. Το εξάρτημα μπορεί επίσης να εισαχθεί αμέσως μετά από διακοπή κυήσεως στο πρώτο τρίμηνό της.

Εισαγωγές μετά τον τοκετό θα πρέπει να αναβάλλονται έως ότου η μήτρα έχει πλήρως επανέλθει, ωστόσο όχι νωρίτερα από 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εάν η μήτρα αργεί να επανέλθει, να ληφθεί υπόψη μια περίοδος αναμονής έως 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση δυσκολιών στην εισαγωγή και/ή ιδιαίτερου πόνου ή αιμορραγίας κατά τη διάρκεια ή μετά την εισαγωγή θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα διάτρησης και θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, όπως φυσική εξέταση και υπέρηχος.

Όταν το Mirena® χρησιμοποιείται για ενδομήτρια προστασία κατά τη διάρκεια θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα, μπορεί να εισαχθεί οποιαδήποτε στιγμή στις αμηνορροϊκές γυναίκες ή κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της εμμήνου ρύσης ή της αιμορραγίας εκ διακοπής.

Συστήνεται εντόνως το Mirena® να εισάγεται μόνο από ιατρούς /επαγγελματίες υγείας (όπως ενδείκνυται) που έχουν εμπειρία στις εισαγωγές με Mirena® ή έχουν επαρκή εκπαίδευση για την εισαγωγή του Mirena®.

Το Mirena® αφαιρείται τραβώντας απαλά τα νήματα με τις λαβίδες. Εάν τα νήματα δεν είναι ορατά και το εξάρτημα βρίσκεται στην κοιλότητα της μήτρας, μπορεί να αφαιρεθεί χρησιμοποιώντας ένα χειρουργικό άγκιστρο. Αυτό μπορεί να απαιτεί διαστολή του τραχήλου ή άλλη χειρουργική παρέμβαση.

Το εξάρτημα πρέπει να αφαιρείται μετά από 6 χρόνια στην ένδειξη της αντισύλληψης και μετά από 5 χρόνια στην ένδειξη της ιδιοπαθούς μηνορραγίας. Εάν η χρήτρια επιθυμεί να συνεχίσει να χρησιμοποιεί την ίδια μέθοδο, ένα νέο εξάρτημα μπορεί να εισαχθεί την ίδια στιγμή.

Εάν δεν είναι επιθυμητή η εγκυμοσύνη, η αφαίρεση πρέπει να γίνει μέσα σε 7 ημέρες από την έναρξη της εμμηνορρυσίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έχει τακτική έμμηνο ρύση. Εάν το Mirena® αφαιρεθεί κάποια άλλη στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου ή η γυναίκα δεν έχει τακτική έμμηνο ρύση και η γυναίκα είχε σεξουαλική επαφή μέσα στην εβδομάδα πριν την αφαίρεση, διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης. Ένα νέο εξάρτημα θα πρέπει να τοποθετηθεί αμέσως ή θα πρέπει να έχει ξεκινήσει μία εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδος ώστε να διασφαλιστεί συνεχόμενη αντισύλληψη.

Μετά την αφαίρεση του Mirena[®], το σύστημα θα πρέπει να ελέγχεται ότι είναι άθικτο. Κατά τη διάρκεια δύσκολων αφαιρέσεων, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ορμονικός κύλινδρος μετατοπίζεται πάνω στους οριζόντιους βραχίονες και τους κρύβει μαζί μέσα στο κύλινδρο. Αυτή η κατάσταση δεν απαιτεί περαιτέρω παρέμβαση από τη στιγμή που η πληρότητα του ενδομήτριου εξαρτήματος έχει διασφαλιστεί. Οι διογκώσεις των οριζόντιων βραχιόνων συνήθως εμποδίζουν την πλήρη απόσπαση του κυλίνδρου από το σώμα T.

- Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το Mirena[®] διατίθεται σε αποστειρωμένη συσκευασία, η οποία δεν πρέπει να ανοίγεται έως τη στιγμή της τοποθέτησης. Το Mirena[®] πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Εάν η σφραγισμένη θήκη είναι κάπου ανοιγμένη, το εξάρτημα Mirena[®] που εσωκλείεται πρέπει να απορρίπτεται ως φαρμακευτικό απόβλητο.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για χρήση του Mirena[®] πριν από την εμμηναρχή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Το Mirena[®] δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες άνω των 65 ετών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Mirena[®] αντενδείκνυται σε γυναίκες με οξεία ηπατική νόσο ή ηπατικό όγκο (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Mirena[®] δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με νεφρική δυσλειτουργία.

4.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Επιβεβαιωμένη κύηση ή υποψία αυτής

Όγκοι εξαρτώμενοι από προγεσταγόνα, π.χ. καρκίνος του μαστού

Τρέχουσα ή υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης πυελική νόσος

Τραχηλίτιδα

Λοίμωξη των κατώτερων γεννητικών οργάνων

Επιλόχεια ενδομητρίτιδα

Αποβολή με επακόλουθη λοίμωξη στους τρεις προηγούμενους μήνες

Καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

Δυσπλασία του τραχήλου

Καρκίνος της μήτρας ή του τραχήλου

Αδιάγνωστη μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας

Συγγενής ή επίκτητη ανωμαλία της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των ινομυμάτων, εφόσον αυτά παραμορφώνουν την κοιλότητα της μήτρας

Οξεία ηπατική νόσος ή ηπατικός όγκος

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρησιμοποιήστε το Mirena® σε συνδυασμό με ένα οιστρογόνο για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Σε περίπτωση που το Mirena® χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οιστρογόνο για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ισχύουν επίσης και θα πρέπει να εφαρμόζονται οι πληροφορίες ασφάλειας του οιστρογόνου.

Το Mirena® μπορεί να χρησιμοποιείται με προσοχή, κατόπιν συμβουλής ειδικού, ή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αφαίρεσης του εξαρτήματος εάν υπάρχουν ή εμφανιστούν για πρώτη φορά οι ακόλουθες καταστάσεις:

- ημικρανία, εστιακή ημικρανία με ασύμμετρη απώλεια της όρασης ή άλλα συμπτώματα, ενδεικτικά παροδικής εγκεφαλικής ισχαιμίας
- εξαιρετικά σοβαρή κεφαλαλγία
- ίκτερος
- σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση
- σοβαρή αρτηριακή νόσος, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου
- οξεία φλεβική θρομβοεμβολή

Το Mirena® μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε γυναίκες με συγγενή καρδιακή νόσο ή βαλβιδοπάθεια που βρίσκονται σε κίνδυνο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Η χαμηλή δόση λεβονοργεστρέλης μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Επομένως, στις διαβητικές γυναίκες που φέρουν το ενδομήτριο εξάρτημα Mirena®, πρέπει να παρακολουθείται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, παρόλο που δεν υπάρχει γενικά ανάγκη να τροποποιηθεί η θεραπευτική δοσολογία.

Οι ακανόνιστες αιμορραγίες μπορεί να συγκαλύπτουν ορισμένα συμπτώματα και σημεία πολύποδα ή καρκίνου του ενδομητρίου και σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διαγνωστικά μέτρα.

Το Mirena® δεν αποτελεί μέθοδο πρώτης επιλογής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένη ατροφία της μήτρας.

Ιατρική εξέταση/συμβουλή

Πριν από την τοποθέτηση του εξαρτήματος Mirena[®], η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τους κινδύνους συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων των κινδύνων αυτών, όπως περιγράφονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να διενεργηθεί φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης εξέτασης των μαστών και των οργάνων της πυέλου. Θα πρέπει να ληφθεί τραχηλικό επίχρισμα όπως απαιτείται, σύμφωνα με την αξιολόγηση του Επαγγελματία Υγείας. Πρέπει επίσης να αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και να θεραπευθούν επιτυχώς τυχόν λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων. Πρέπει να προσδιορισθεί η θέση της μήτρας και το μέγεθος της κοιλότητας της μήτρας. Είναι πολύ σημαντική η σωστή τοποθέτηση του Mirena[®] στον πυθμένα της μήτρας, ώστε να υπάρχει ομοιόμορφη έκθεση του ενδομητρίου στο προγεσταγόνο, να προλαμβάνεται η αποβολή του εξαρτήματος και να μεγιστοποιείται η αποτελεσματικότητα. Για αυτό το λόγο πρέπει να τηρηθούν προσεκτικά οι οδηγίες για την εισαγωγή του εξαρτήματος. Λόγω του ότι η τεχνική εισαγωγής είναι διαφορετική από άλλες ενδομήτριες συσκευές, ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δίνεται στην εκπαίδευση για τη σωστή τεχνική εισαγωγής. Η εισαγωγή/τοποθέτηση και η αφαίρεση μπορεί να συνοδεύονται από κάποιο πόνο και αιμορραγία. Η διαδικασία μπορεί να επιφέρει λιποθυμία ως αγγειονευρική αντίδραση ή σπασμό σε επιληπτική ασθενή.

Η γυναίκα πρέπει να επανεξετάζεται 4 με 12 εβδομάδες μετά την εισαγωγή του εξαρτήματος και στη συνέχεια μια φορά ετησίως ή συχνότερα, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Το Mirena[®] ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για επείγουσα αντισύλληψη.

Συνιστάται να αποκλείεται μία παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου πριν από την εισαγωγή του Mirena[®], διότι κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας είναι συνήθης η εμφάνιση ακανόνιστης αιμορραγίας ή κηλίδων αίματος.

Εάν σε μία γυναίκα έχει ήδη τοποθετηθεί το Mirena[®] για αντισυλληπτική χρήση και μετά συνεχίζεται η χρήση του, πρέπει να αποκλείεται μία παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου όταν εμφανίζονται διαταραχές στην αιμορραγία μετά την έναρξη θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης.

Εάν εμφανιστούν διαταραχές στην αιμορραγία/εμμηνορρυσία σε μακρόχρονη θεραπεία, πρέπει να ληφθούν επίσης κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα.

Ολιγομηνόρροια-αμηνόρροια

Περίπου στο 57% και 16%, αντίστοιχα, των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που χρησιμοποιούν το Mirena[®] εμφανίζεται προοδευτικά ολιγομηνόρροια και αμηνόρροια, κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης. Μέχρι το τέλος του 6^{ου} έτους χρήσης του Mirena, στις γυναίκες που χρησιμοποιούν Mirena, εμφανίστηκε ολιγομηνόρροια και αμηνόρροια σε ποσοστό 31 % και 24 % αντίστοιχα. Το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση που η περίοδος δεν εμφανισθεί μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων από την έναρξη της προηγούμενης περιόδου. Σε γυναίκες με αμηνόρροια δεν είναι απαραίτητα επαναλαμβανόμενα τεστ εγκυμοσύνης, εκτός αν επιβάλλεται από την εμφάνιση άλλων ενδείξεων εγκυμοσύνης.

Όταν το Mirena[®] χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συνεχή θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης, στις περισσότερες γυναίκες εμφανίζεται σταδιακά μέσα στον πρώτο χρόνο αμηνόρροια.

Πυελική Λοίμωξη

Ο σωλήνας εισαγωγής προστατεύει το ενδομήτριο εξάρτημα Mirena[®] από επιμόλυνση από μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και ο εισαγωγέας του Mirena[®] έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος λοίμωξης. Σε γυναίκες που φέρουν ενδομήτριο εξάρτημα από χαλκό, το μεγαλύτερο ποσοστό πυελικών λοιμώξεων παρατηρείται στη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την εισαγωγή, και στη συνέχεια μειώνεται. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό πυελικής λοίμωξης σε γυναίκες που φέρουν ενδομήτριο εξάρτημα Mirena[®] είναι χαμηλότερο, σε σύγκριση με εκείνες που φέρουν ενδομήτριες συσκευές χαλκού. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για φλεγμονώδη πυελική νόσο είναι οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι. Οι πυελικές λοιμώξεις μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες, να βλάψουν τη γονιμότητα και να αυξήσουν τον κίνδυνο μίας έκτοπης κύησης.

Όπως και με άλλες γυναικολογικές ή χειρουργικές διαδικασίες, σοβαρή λοίμωξη ή σήψη (συμπεριλαμβανομένης και της στρεπτοκοκκικής σήψης ομάδας A) μπορεί να εμφανιστεί μετά την εισαγωγή ενδομητρίου εξαρτήματος, παρόλο που αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο.

Το εξάρτημα πρέπει να αφαιρεθεί αν η γυναίκα εμφανίζει υποτροπιάζουσα ενδομητρίτιδα ή πυελικές λοιμώξεις ή στην περίπτωση που μία οξεία λοίμωξη είναι σοβαρή ή δεν ανταποκριθεί στη θεραπεία μέσα σε διάστημα μερικών ημερών.

Συνιστώνται βακτηριολογικές εξετάσεις και παρακολούθηση, ακόμη και όταν εμφανίζονται ελαφρά συμπτώματα, ενδεικτικά για μία λοίμωξη.

Αποβολή του εξαρτήματος

Σε κλινικές δοκιμές με το Mirena, για την ένδειξη της αντισύλληψης, η επίπτωση της αποβολής ήταν χαμηλή (<4 % των εισαγωγών) και στο ίδιο εύρος με αυτό που αναφέρθηκε για άλλα ενδομήτρια εξαρτήματα και συσκευές. Τα συμπτώματα μερικής ή ολικής αποβολής του Mirena ενδέχεται να περιλαμβάνουν αιμορραγία ή πόνο. Ωστόσο, το εξάρτημα μπορεί να αποβληθεί από την κοιλότητα της μήτρας χωρίς η γυναίκα να το αντιληφθεί με αποτέλεσμα να χαθεί η αντισυλληπτική προστασία.

Δεδομένου ότι το ενδομήτριο εξάρτημα Mirena® μειώνει την ποσότητα του αίματος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εμμηνου ρύσης, η αύξηση της ποσότητας του αίματος μπορεί να αποτελεί ένδειξη αποβολής του εξαρτήματος.

Ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται σε

- Γυναίκες με ιστορικό βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων των γυναικών που χρησιμοποιούν Mirena για θεραπεία βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας)
- Γυναίκες με μεγαλύτερο από το φυσιολογικό ΔΜΣ τη στιγμή της εισαγωγής. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση του ΔΜΣ

Η γυναίκα θα πρέπει να έχει συμβουλευτεί σχετικά με τα πιθανά σημάδια αποβολής και πώς να ελέγχονται τα νήματα του Mirena και να έχει συμβουλευτεί να επικοινωνήσει με έναν επαγγελματία υγείας εάν τα νήματα δεν είναι αισθητά. Πρέπει να χρησιμοποιείται αντισυλληπτικό φράγματος (όπως προφυλακτικό) έως ότου επιβεβαιωθεί η σωστή θέση του Mirena.

Η μερική αποβολή μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Mirena.

Ένα εξάρτημα, που έχει μερικώς αποβληθεί, πρέπει να αφαιρείται. Ένα νέο εξάρτημα μπορεί να τοποθετηθεί τη στιγμή της αφαίρεσης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει αποκλειστεί η εγκυμοσύνη.

Διάρτηση

Η διάρτηση ή διαπέραση του σώματος της μήτρας ή του τραχήλου από ένα ενδομήτριο εξάρτημα μπορεί να συμβεί, συνήθως κατά την εισαγωγή του εξαρτήματος, παρόλο που μπορεί να μην ανιχνευθεί μέχρι κάποια στιγμή αργότερα, και μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Mirena®. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να αφαιρείται το εξάρτημα. Ενδέχεται να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.

Σε μία μεγάλη προοπτική συγκριτική μη παρεμβατική μελέτη κοόρτης σε χρήστριες ενδομήτριας συσκευής (N = 61.448 γυναίκες) με μία περίοδο παρατήρησης ενός έτους, η συχνότητα εμφάνισης της διάρτησης ήταν 1,3 (95 % CI: 1,1 – 1,6) ανά 1000 εισαγωγές σε ολόκληρη την ομάδα μελέτης, 1,4 (95 % CI: 1,1 – 1,8) ανά 1000 εισαγωγές στην ομάδα του Mirena® και 1,1 (95 % CI: 0,7 – 1,6) ανά 1000 εισαγωγές στην ομάδα ενδομήτριας συσκευής χαλκού.

Η μελέτη έδειξε πως τόσο ο θηλασμός κατά τη στιγμή της εισαγωγής όσο και η εισαγωγή έως 36 εβδομάδες μετά τον τοκετό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο διάρτησης (βλ. Πίνακα 1). Και οι δύο παράγοντες κινδύνου ήταν ανεξάρτητοι από τον τύπο της ενδομήτριας συσκευής που εισήχθη.

Πίνακας 1: Συχνότητα διάρτησης ανά 1000 εισαγωγές για ολόκληρη την ομάδα μελέτης που παρατηρήθηκε σε διάστημα 1 έτους, χωρισμένη ανά θηλασμό και χρόνο από τον τοκετό κατά την εισαγωγή (γυναίκες που έχουν γεννήσει)

	Θηλασμός κατά τη διάρκεια της εισαγωγής	Όχι θηλασμός κατά τη διάρκεια της εισαγωγής
Εισαγωγή ≤ 36 εβδομάδες μετά τον τοκετό	5,6 (95 % CI 3,9-7,9; n=6047 εισαγωγές)	1,7 (95 % CI 0,8-3,1; n=5927 εισαγωγές)
Εισαγωγή > 36 εβδομάδες μετά τον τοκετό	1,6 (95 % CI 0,0-9,1; n=608 εισαγωγές)	0,7 (95 % CI 0,5-1,1; n=41.910 εισαγωγές)

Επεκτείνοντας την περίοδο παρατήρησης σε 5 χρόνια σε μία υποομάδα αυτής της μελέτης (N = 39.009 γυναίκες στις οποίες τοποθετήθηκε το Mirena ή ενδομήτρια συσκευή χαλκού, το 73 % των γυναικών αυτών είχαν πληροφορίες διαθέσιμες για ολόκληρο το διάστημα των 5 ετών της μεταπαρακολούθησης), η συχνότητα εμφάνισης διάτρησης που ανιχνεύθηκε σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ολόκληρης της πενταετούς περιόδου ήταν 2,0 (95 % CI: 1,6 – 2,5) ανά 1.000 εισαγωγές. Ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης και η τοποθέτηση έως και 36 εβδομάδες μετά τη γέννα επιβεβαιώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου και στην υποομάδα που παρακολούθηθηκε για 5 έτη.

Ο κίνδυνος διάτρησης ενδέχεται να είναι αυξημένος σε γυναίκες με οπίσθια κάμψη της μήτρας.

Μετά την εισαγωγή θα πρέπει να ακολουθήσει επανεξέταση η οποία να ακολουθεί την καθοδήγηση υπό τον τίτλο «Ιατρική εξέταση/συμβουλή», που μπορεί να προσαρμοστεί όπως ενδείκνυται κλινικά στις γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για διάτρηση.

Καρκίνος του μαστού

Μία μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες έδειξε ότι υπάρχει ένας ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος (RR=1,24) καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά, κυρίως με χρήση σκευασμάτων οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο αυξημένος κίνδυνος απαλείφεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 ετών μετά την παύση χρήσης από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών. Λόγω του ότι ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ή λάμβαναν προσφάτως από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά είναι μικρός, σε σύγκριση με το συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε χρήστριες που χρησιμοποιούν χάπι που περιέχει μόνο προγεσταγόνο είναι πιθανώς παρόμοιου εύρους με αυτόν που σχετίζεται με τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά. Εντούτοις, στα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα, τα στοιχεία προέρχονται από πολύ μικρότερες πληθυσμιακές ομάδες χρηστριών και συνεπώς είναι λιγότερο συμπερασματικά από αυτά των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών.

Κίνδυνος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού είναι αυξημένος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματική (π.χ. από στόματος ή διαδερμική) θεραπεία

ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ). Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος με συνδυασμένη ΘΟΥ οιστρογόνου-προγεσταγόνου από ότι με ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη και οι πληροφορίες του προϊόντος του οιστρογονικού συστατικού της θεραπείας για επιπρόσθετες πληροφορίες.

Εξωμήτρια κύηση

Οι γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό εξωμήτριας κύησης, χειρουργικής επέμβασης στις σάλπιγγες ή πυελικής λοίμωξης βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εξωμήτριας κύησης. Το ενδεχόμενο εξωμήτριας κύησης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση πόνου στην κάτω κοιλιακή χώρα - ειδικά σε συνδυασμό με απουσία εμμήνου ρύσης ή όταν μία γυναίκα με αμηνόρροια αρχίσει να αιμορραγεί. Ο απόλυτος κίνδυνος εξωμήτριας κύησης με τις χρήστριες του Mirena[®] είναι χαμηλός λόγω της συνολικά μειωμένης πιθανότητας κύησης σε χρήστριες Mirena[®] σε σύγκριση με μη χρήστριες αντισύλληψης. Σε μία μεγάλη προοπτική συγκριτική μη παρεμβατική μελέτη κοόρτης με χρόνο παρατήρησης ενός έτους, η συχνότητα για εξωμήτρια κύηση με το Mirena[®] ήταν 0,02 %. Σε κλινικές μελέτες, η απόλυτη συχνότητα εξωμήτριας κύησης με το Mirena[®] ήταν περίπου 0,1 % ανά χρόνο, συγκριτικά με 0,3 – 0,5 % ανά χρόνο σε γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν καμία αντισύλληψη. Ωστόσο, εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος με το Mirena[®] τοποθετημένο, ο σχετικός κίνδυνος αυτή η κύηση να είναι εξωμήτρια είναι αυξημένος.

Όταν δεν φαίνονται τα νήματα

Εάν τα νήματα αφαίρεσης δεν φαίνονται στον τράχηλο κατά την επανεξέταση, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη. Είναι πιθανό να τραβηχτούν τα νήματα μέσα στη μήτρα ή στον τράχηλο και να επανεμφανιστούν κατά τη διάρκεια της επόμενης εμμηνορρυσίας. Εφόσον αποκλειστεί η κύηση, τα νήματα μπορούν συνήθως να εντοπιστούν αναζητώντας τα προσεκτικά με ένα κατάλληλο εργαλείο. Εάν δεν μπορούν να εντοπιστούν, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αποβολής ή διάτρησης. Μπορεί να γίνει απεικόνιση με υπερήχους, ώστε να επιβεβαιωθεί η σωστή θέση του εξαρτήματος. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο μηχάνημα υπερήχων ή εάν η εξέταση δεν είναι επιτυχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινολογική μέθοδος με ακτίνες X ώστε να εντοπιστεί το Mirena[®].

Διογκωμένα ωθηλάκια

Εφόσον η αντισυλληπτική δράση του Mirena[®] οφείλεται κυρίως στην τοπική του δράση, ωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι με ωοθυλακική ρήξη συνήθως εμφανίζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μερικές φορές η ατρησία του ωοθυλακίου καθυστερεί και η ανάπτυξη του ωοθυλακίου συνεχίζεται. Αυτά τα διογκωμένα ωοθυλάκια δεν μπορούν να διακριθούν κλινικά από τις κύστεις ωοθηκών. Κύστεις ωοθηκών έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπου 7 % των γυναικών που χρησιμοποιούν Mirena[®]. Τα περισσότερα από αυτά τα ωοθυλάκια είναι ασυμπτωματικά, αν και μερικά μπορεί να συνοδεύονται από πόνο στην πύελο ή δυσπαρεΰνια.

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι κύστες ωοθηκών εξαφανίζονται από μόνες τους κατά τους 2 – 3 μήνες παρακολούθησης. Αν αυτό δεν συμβεί, συνιστάται η συνέχιση της παρακολούθησης με υπερήχους καθώς και η εφαρμογή διαγνωστικών/θεραπευτικών μέτρων. Σπάνια μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση.

Το Mirena περιέχει θειικό βάριο, το οποίο το καθιστά ορατό σε ακτινογραφία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η καταθλιπτική διάθεση και η κατάθλιψη είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατάθλιψη μπορεί να είναι σοβαρή και αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για αυτοκτονική συμπεριφορά και αυτοκτονία. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό τους τυχόν αλλαγές διάθεσης και συμπτώματα κατάθλιψης, ακόμα και αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σημείωση: Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων για πιθανές αλληλεπιδράσεις.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Mirena

Αλληλεπιδράσεις μπορούν να συμβούν με φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν μικροσωματικά ένζυμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή τη μείωση της κάθαρσης των ορμονών του φύλου.

Ουσίες που αυξάνουν την κάθαρση της λεβονοργεστρέλης, π.χ.:

Φαινοτοΐνη, βαρβιτουρικά, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, και πιθανότατα επίσης οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη, και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John's Wort (*hypericum perforatum* / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Mirena® δεν είναι γνωστή, αλλά δεν θεωρείται ότι είναι μείζονος σημασίας λόγω του τοπικού μηχανισμού δράσης.

Ουσίες με ποικίλες επιδράσεις στην κάθαρση της λεβονοργεστρέλης:

Όταν συγχωρηγείται με ορμόνες του φύλου, πολλοί αναστολείς πρωτεάσης HIV/HCV και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του προγεσταγόνου στο πλάσμα.

Ουσίες που μειώνουν την κάθαρση της λεβονοργεστρέλης (αναστολείς ενζύμων), π.χ.:

Οι ισχυροί και οι μέτριοι αναστολείς CYP3A4, όπως τα αζολικά αντιμυκητιασικά (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη), βεραπαμίλη, μακρολίδες (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη), διλτιαζέμη και ο χυμός γκρέιπ φρουτ μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του προγεσταγόνου στο πλάσμα.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Mirena[®], αντενδείκνυται κατά την κύηση ή σε υποψία κύησης (βλ. παράγραφο 4.3, Αντενδείξεις). Στην περίπτωση που συμβεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του Mirena[®], συνιστάται αυστηρά η άμεση αφαίρεση του εξαρτήματος, καθώς η παραμονή του ενδομήτριου εξαρτήματος στη μήτρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής και πρόωρου τοκετού. Επίσης, πρέπει να αποκλειστεί η εξωμήτρια κύηση.

Αφαίρεση του Mirena[®] ή καθετηριασμός της μήτρας μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή. Αν η γυναίκα επιθυμεί τη συνέχιση της κύησης και το σύστημα δεν μπορεί να αφαιρεθεί, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους και το ενδεχόμενο πρόωρου τοκετού. Η πορεία μιας τέτοιας εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να αναφέρει όλα τα συμπτώματα που υποδηλώνουν επιπλοκές στην κύηση, όπως πόνος στην κοιλιά με κράμπες που συνοδεύεται από πυρετό.

Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος μολυσματικών επιδράσεων σε θηλυκό έμβρυο λόγω της ενδομήτριας έκθεσης στη λεβονοργεστρέλη. Υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις αρρενοποίησης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του θηλυκού εμβρύου μετά από τοπική έκθεση σε λεβονοργεστρέλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσία ενδομήτριου εξαρτήματος απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης.

Γαλουχία

Η καθημερινή δόση της λεβονοργεστρέλης και οι συγκεντρώσεις της στο αίμα είναι χαμηλότερες με το Mirena[®] από ότι με οποιοδήποτε άλλη ορμονική αντισύλληψη, παρόλο που η λεβονοργεστρέλη έχει εντοπιστεί στο μητρικό γάλα.

Περίπου 0,1 % της δόσης της λεβονοργεστρέλης μεταφέρεται στο βρέφος κατά τη γαλουχία. Δεν φαίνεται να υπάρχουν επιβλαβείς επιδράσεις στην ανάπτυξη του βρέφους όταν χρησιμοποιείται το Mirena[®] μετά από έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Οι μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο δεν φαίνεται να επηρεάζουν την ποσότητα ή την ποιότητα του μητρικού γάλακτος. Σπάνια έχει αναφερθεί αιμορραγία από τη μήτρα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν το Mirena[®] κατά τη γαλουχία.

Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν συνιστώνται ως μέθοδος αντισύλληψης πρώτης επιλογής και οι μέθοδοι μόνο με προγεσταγόνο είναι δεύτερης επιλογής μετά από τις μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους.

Γονιμότητα

Μετά την αφαίρεση του Mirena® οι γυναίκες επιστρέφουν στην κανονική τους γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία γνωστή

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πλειοψηφία των γυναικών παρουσιάζουν μεταβολές στην διάρκεια της εμμηνορρυσίας μετά την εισαγωγή του Mirena®. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών, παρατεταμένη αιμορραγία παρουσιάζεται σε 22 % και ακανόνιστη αιμορραγία σε 67 % των γυναικών μετά από την μετεμμηνορρυσιακή εισαγωγή του Mirena®, με μείωση σε 3 % και 19 % στο τέλος του πρώτου χρόνου χρήσης, αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, παρουσιάζεται αμηνόρροια σε 0 % των γυναικών και μη συχνή αιμορραγία σε 11 % κατά τις πρώτες 90 ημέρες, με αύξηση σε 16 % και 57 % στο τέλος του πρώτου χρόνου χρήσης, αντίστοιχα.

Όταν το Mirena® χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συνεχή θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης, στις περισσότερες γυναίκες εμφανίζεται σταδιακά αμηνόρροια μέσα στον πρώτο χρόνο.

Κατά το τέλος του 6^{ου} έτους χρήσης του Mirena, παρουσιάστηκαν παρατεταμένη και ακανόνιστη αιμορραγία στο 2 % και στο 15 % των γυναικών που χρησιμοποιούσαν Mirena αντίστοιχα, αμηνόρροια παρουσιάστηκε στο 24 % και σπάνια αιμορραγία στο 31 % των γυναικών που χρησιμοποιούσαν Mirena.

Πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Mirena® συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και μη γνωστές. Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου κατά MedDRA (MedDRA SOCs). Οι συχνότητες είναι η επίπτωση των συμβάντων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στις ενδείξεις αντισύλληψη και ιδιοπαθής μηνορραγία/βαριά εμμηνορρυσία, συμπεριλαμβανομένων 5.091 γυναικών και 12.101 γυναικών-χρόνια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές στην ένδειξη προστασία από υπερπλασία του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης (συμπεριλαμβανομένων 514 γυναικών και 1.218,9 γυναικών-χρόνια) παρατηρήθηκαν σε παρόμοια συχνότητα εκτός αν προσδιορίζεται διαφορετικά από τις υποσημειώσεις.

Πίνακας 2: ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος
Ψυχιατρικές διαταραχές		Καταθλιπτική διάθεση/ Κατάθλιψη Νευρική Μειωμένη λίμπιτο			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ημικρανία			
Αγγειακές διαταραχές		Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός/πυελικός πόνος	Ναυτία			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή Δασυτριχισμός	Αλωπεκία Χλόασμα/ Υπέρχρωση δέρματος		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού		Πόνος στην πλάτη**			

ιστού					
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμορραγικές μεταβολές συμπεριλαμβανομένης αυξημένης και μειωμένης εμμηνορρυσίας, κηλιδώσεις, ολιγομηνόρροια και αμηνόρροια Αιδοιοκολπίτιδα* Έκκριση γεννητικών οργάνων*	Λοίμωξη της ανώτερης γεννητικής οδού, Κύστεις ωοθηκών, Δυσμηνόρροια, Πόνος στους μαστούς**, Αποβολή του ενδομήτριου εξαρτήματος (πλήρης και μερική)	Διάτρηση της μήτρας***		
Κλινικές παρατηρήσεις		Αύξηση βάρους			Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Ο πιο ενδεδειγμένος όρος κατά MedDRA έχει χρησιμοποιηθεί ώστε να περιγραφεί μια συγκεκριμένη αντίδραση και τα συνώνυμά της και οι σχετιζόμενες καταστάσεις.

*Δοκιμές προστασίας του ενδομητρίου: «συχνές»

**Δοκιμές προστασίας του ενδομητρίου: «πολύ συχνές»

*** Η συχνότητα αυτή βασίζεται σε μία μεγάλη προοπτική συγκριτική μη παρεμβατική μελέτη κοόρτης σε χρήτριες ενδομήτριων συσκευών που έδειξε πως ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και εισαγωγή έως 36 εβδομάδες μετά τη γέννα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες με Mirena όπου εξαιρούνταν γυναίκες που θηλάζουν η συχνότητα διάτρησης ήταν «σπάνια».

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σήψης (συμπεριλαμβανομένης και της στρεπτοκοκκικής σήψης ομάδας A) μετά την εισαγωγή ενδομήτριου εξαρτήματος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κύηση, λοχεία και περιγεννητικές καταστάσεις:

Όταν μια γυναίκα μένει έγκυος έχοντας ήδη τοποθετήσει το Mirena®, ο σχετικός κίνδυνος εξωμήτριας κύησης αυξάνεται.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος:

Τα νήματα αφαίρεσης μπορεί να γίνουν αισθητά από τον σύντροφο κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.

Διαταραχές του μαστού:

Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή, βλ. Παράγραφο 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη διαδικασία εισαγωγής ή αφαίρεσης του Mirena®:

Πόνος κατά τη διαδικασία, αιμορραγία κατά τη διαδικασία, αγγειοευρική αντίδραση που σχετίζεται με την εισαγωγή με ζάλη ή συγκοπή. Η διαδικασία μπορεί να προκαλέσει επιληπτική κρίση σε επιληπτική ασθενή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν εφαρμόζεται στην περίπτωση αυτού του ιδιοσκευάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC code: G02BA03

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πλαστικό ενδομήτριο εξάρτημα απελευθέρωσης προγεσταγόνου.

Η λεβονοργεστρέλη είναι ένα προγεσταγόνο με αντι-οιστρογονική δράση που χρησιμοποιείται στη γυναικολογία με διάφορους τρόπους: σαν συστατικό προγεσταγόνου σε αντισυλληπτικά χάπια και σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή μόνο του για αντισύλληψη σε χάπια μόνο με προγεσταγόνο και σε υποδερμικά εμφυτεύματα. Η λεβονοργεστρέλη μπορεί επίσης να χορηγηθεί απ' ευθείας στην κοιλότητα της μήτρας μέσω ενός ενδομήτριου εξαρτήματος. Αυτό επιτρέπει τη

χορήγηση μιας πολύ χαμηλής ημερήσιας δόσολογίας, καθώς η ορμόνη απελευθερώνεται απευθείας στο όργανο-στόχο.

Το Mirena® έχει κυρίως τοπική προγεσταγονική δράση στην κοιλότητα της μήτρας. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της λεβονοργεστρέλης στο ενδομήτριο καταστέλλουν τους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς του ενδομητρίου καθιστώντας το μη ευαίσθητο στην οιστραδιόλη που κυκλοφορεί, οπότε παρατηρείται έντονη ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου. Κατά τη διάρκεια χρήσης του Mirena® έχουν παρατηρηθεί μορφολογικές μεταβολές του ενδομητρίου και μία ασθενής τοπική αντίδραση ξένου σώματος. Η βλέννη στον τράχηλο καθίσταται παχιά παρεμποδίζοντας τη διάβαση των σπερματοζωαρίων μέσα από τον τράχηλο. Το περιβάλλον της μήτρας και των σαλπίνγων αναστέλλει την κινητικότητα και λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων προλαμβάνοντας τη γονιμοποίηση. Σε ορισμένες γυναίκες αναστέλλεται η ωορρηξία.

Η αντισυλληπτική δράση του Mirena® έχει μελετηθεί σε 5 μεγάλες κλινικές μελέτες με 3330 γυναίκες που χρησιμοποιούσαν Mirena®. Το ποσοστό αποτυχίας (Pearl Index) ήταν περίπου 0,2 % στον πρώτο χρόνο και το συνολικό ποσοστό αποτυχίας ήταν περίπου 0,7 % στα 5 χρόνια. Η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Mirena πέραν των 5 ετών έχει μελετηθεί σε μια κλινική μελέτη με 362 γυναίκες που χρησιμοποιούσαν Mirena. Κατά την διάρκεια της 6 ετούς χρήσης του Mirena το Pearl Index ήταν 0,35 [95 % CI (0,01; 1,95)].

Πίνακας 3: Σωρευτικό ποσοστό αποτυχίας (%) και Pearl Index

Έτος	Σωρευτικό ποσοστό αποτυχίας (%)*	Pearl Index
Αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα κατά την διάρκεια των ετών 1 έως 5 (N= 3330, Συγκεντρωτικά δεδομένα για μελέτες αντισύλληψης έως 5 έτη)		
Έτος 1	0,20	0,21
Έτη 1 έως 5	0,71	
Αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα πέραν των 5 ετών (N=362, Mirena δοκιμή επέκτασης)		
Έτος 6	0,29	0,35

*μέθοδος Kaplan Meier

Τα ποσοστά αποτυχίας περιλαμβάνουν επίσης εγκυμοσύνες εξαιτίας μη διαγνωσμένων αποβολών του εξαρτήματος και διατρήσεων. Παρόμοια αντισυλληπτική δράση έχει παρατηρηθεί σε μία μεγάλη μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με περισσότερες από 17.000 γυναίκες που χρησιμοποιούσαν Mirena®. Επειδή η χρήση του Mirena® δεν απαιτεί συμμόρφωση καθημερινής λήψης από τις χρήστριες, τα ποσοστά εγκυμοσύνης στην «τυπική χρήση» είναι παρόμοια με αυτά

που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες («τέλεια χρήση»). Η χρήση του Mirena® δεν επηρεάζει την εξέλιξη της μελλοντικής γονιμότητας της γυναίκας. Περίπου το 80 % των γυναικών που επιθυμούσαν να μείνουν έγκυοι συνέλαβαν σε διάστημα 12 μηνών από την αφαίρεση του εξαρτήματος.

Το σχήμα της εμμηνορρυσίας είναι αποτέλεσμα της άμεσης δράσης της λεβονοργεστρέλης στο ενδομήτριο και δεν αντιστοιχεί στον ωοθηκικό κύκλο. Δεν υπάρχει σαφής διαφορά στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, την ωορρηξία ή την παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης σε γυναίκες με διαφορετικά σχήματα εμμηνορρυσίας. Κατά τη διαδικασία της αναστολής του πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου μπορεί να εμφανιστούν συχνότερα κηλίδες αίματος τους πρώτους μήνες χρήσης. Στη συνέχεια, η έντονη καταστολή του ενδομητρίου οδηγεί στη μείωση της διάρκειας και του όγκου της εμμηνορρυσίας κατά τη χρήση του Mirena®. Η περιορισμένη ροή αίματος συχνά εξελίσσεται σε ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Η λειτουργία των ωοθηκών είναι φυσιολογική και τα επίπεδα της οιστραδιόλης διατηρούνται, ακόμη και όταν οι χρήστριες του Mirena® είναι αμηνόρροϊκές.

Το Mirena® μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της ιδιοπαθούς μηννορραγίας. Σε γυναίκες με μηννορραγία, η απώλεια αίματος κατά την εμμηνορρυσία μειώθηκε κατά 62 – 94 % στο τέλος των τριών μηνών και κατά 71 – 95 % στο τέλος των έξι μηνών χρήσης. Συγκριτικά με τον καυτηριασμό ή την εκτομή του ενδομητρίου, το Mirena® έδειξε ίση αποτελεσματικότητα στην μείωση της απώλειας αίματος κατά την εμμηνορρυσία για έως δύο χρόνια. Η μηννορραγία που οφείλεται σε υποβλεννογόνια ινομυώματα ίσως ανταποκριθεί σε μικρότερο βαθμό. Η ελάττωση της ποσότητας του αίματος κατά την εμμηνορρυσία αυξάνει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Το Mirena® ανακουφίζει επίσης από τη δυσμηνόρροια.

Η δράση του Mirena® στην πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου, στη συνεχή θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης, έχει αποδειχτεί εξίσου αποτελεσματική στην χορήγηση οιστρογόνου από το στόμα ή διαδερμικά. Το ποσοστό υπερπλασίας που έχει παρατηρηθεί σε μονοθεραπεία με οιστρογόνα είναι 20%. Σε κλινικές μελέτες με συνολικό αριθμό 634 περιεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές χρήστριες του Mirena®, δεν αναφέρθηκε υπερπλασία του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από ένα έως 5 χρόνια.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία του Mirena® είναι η λεβονοργεστρέλη. Η λεβονοργεστρέλη απελευθερώνεται απευθείας στην κοιλότητα της μήτρας. Οι εκτιμώμενοι ρυθμοί απελευθέρωσης *in vivo* για διάφορες χρονικές στιγμές δίδονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 4: Εκτιμώμενοι ρυθμοί απελευθέρωσης *in vivo* για το Mirena®

Χρόνος	Εκτιμώμενος ρυθμός απελευθέρωσης <i>in vivo</i> [μg/24 ώρες]
Αρχικά	20
1 χρόνος μετά την εισαγωγή	18
5 χρόνια μετά την εισαγωγή	10
6 χρόνια μετά την εισαγωγή	9

Μέσος όρος μέσα σε 5 χρόνια	15
Μέσος όρος μέσα σε 6 χρόνια	15

Απορρόφηση

Μετά την εισαγωγή το Mirena® απελευθερώνει λεβονοργεστρέλη μέσα στην κοιλότητα της μήτρας χωρίς καθυστέρηση, σύμφωνα με μετρήσεις συγκέντρωσης στον ορό. Περισσότερο από 90% της λεβονοργεστρέλης που απελευθερώνεται είναι συστηματικά διαθέσιμη.

Μετά την εισαγωγή του Mirena®, η λεβονοργεστρέλη είναι ανιχνεύσιμη στον ορό μετά από 1 ώρα. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται μέσα σε 2 βδομάδες μετά την εισαγωγή. Σε αντιστοιχία με τον μειούμενο ρυθμό απελευθέρωσης, η διάμεση συγκέντρωση λεβονοργεστρέλης στον ορό μειώνεται από 206 pg/mL (25^ο με 75^ο εκατοστημόριο: 151 pg/mL με 264 pg/mL) στους έξι μήνες σε 194 pg/mL (146 pg/mL με 266 pg/mL) στους 12 μήνες, και σε 131 pg/mL (113 pg/mL με 161 pg/mL) στους 60 μήνες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που ζυγίζουν πάνω από 55 κιλά. . Μετά από 72 μήνες (6 χρόνια) η μέση συγκέντρωση λεβονοργεστρέλης έφτασε στο 113 pg/mL (87,3 pg/mL έως 155 pg/mL).

Η υψηλή τοπική έκθεση του φαρμάκου στην κοιλότητα της μήτρας οδηγεί σε υψηλή διαφορά συγκέντρωσης μέσω του ενδομητρίου προς το μυομήτριο (κλίση ενδομητρίου – μυομητρίου > 100πλάσια) και σε χαμηλές συγκεντρώσεις της λεβονοργεστρέλης στον ορό (κλίση ενδομητρίου – ορού > 1000πλάσια).

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που χρησιμοποιούν Mirena® μαζί με όχι από του στόματος θεραπεία οιστρογόνων, η διάμεση συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης στον ορό μειώνεται από 257 pg/mL (25^ο με 75^ο εκατοστημόριο: 186 pg/mL με 326 pg/mL) στους 12 μήνες σε 149 pg/mL (122 pg/mL με 180 pg/mL) στους 60 μήνες. Όταν το Mirena® χρησιμοποιείται μαζί με από του στόματος θεραπεία οιστρογόνων, η συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης στον ορό στους 12 μήνες αυξάνεται σε περίπου 478 pg/mL (25^ο με 75^ο εκατοστημόριο: 341 pg/mL με 655 pg/mL) λόγω της επαγωγής της SHBG από την από του στόματος θεραπεία οιστρογόνων.

Κατανομή

Η λεβονοργεστρέλη δεσμεύεται μη ειδικά στην λευκωματίνη του ορού και ειδικά στην σφαιρίνη που δεσμεύει την ορμόνη του φύλου (SHBG). Λιγότερο από 2 % της κυκλοφορούσας λεβονοργεστρέλης είναι παρούσα σαν ελεύθερο στεροειδές. Η λεβονοργεστρέλη δεσμεύεται με τη SHBG με υψηλή συγγένεια. Αντίστοιχα, μεταβολές στη συγκέντρωση της SHBG στον ορό έχει σαν αποτέλεσμα μία αύξηση (σε υψηλότερες συγκεντρώσεις SHBG) ή μία μείωση (σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις SHBG) της συνολικής συγκέντρωσης λεβονοργεστρέλης στον ορό. Η συγκέντρωση της SHBG μειώθηκε κατά μέσο όρο περίπου 20 – 30 % κατά τον πρώτο μήνα μετά

την εισαγωγή του Mirena, παρέμεινε σταθερή κατά τον πρώτο χρόνο και αυξήθηκε ελάχιστα στη συνέχεια. Κατά τη διάρκεια του 6^{ου} έτους χρήσης SHBG η συγκέντρωση παρέμεινε σταθερή. Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της λεβονοργεστρέλης είναι περίπου 106 L.

Το βάρος σώματος και η συγκέντρωση της SHBG στον ορό έχουν δείξει να επηρεάζουν τη συστηματική συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης, π.χ. χαμηλό βάρος σώματος και/ή υψηλά επίπεδα SHBG αυξάνουν τη συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με χαμηλό βάρος σώματος (37 – 55 κιλά) η διάμεση συγκέντρωση της λεβονοργεστρέλης στον ορό είναι περίπου 1,5 φορά μεγαλύτερη.

Βιομετασχηματισμός

Η λεβονοργεστρέλη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό. Οι πιο σημαντικές μεταβολικές οδοί είναι η μείωση της ομάδας Δ4-3-οξο και υδροξυλιώσεις στις θέσεις 2α, 1β και 16β, ακολουθούμενες από σύζευξη. Το CYP3A4 είναι το βασικό ένζυμο που εμπλέκεται στον οξειδωτικό μεταβολισμό της λεβονοργεστρέλης. Τα διαθέσιμα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι οι αντιδράσεις βιομετασχηματισμού δια μέσου του CYP μπορεί να είναι δευτερεύουσας σημασίας για τη λεβονοργεστρέλη σε σχέση με την μείωση και τη σύζευξη.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση της λεβονοργεστρέλης από το πλάσμα είναι περίπου 1,0 mL/min/kg. Μόνο ίχνη ποσοτήτων της λεβονοργεστρέλης απεκκρίνονται αμετάβλητα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται με τα κόπρανα και τα ούρα σε αναλογία απέκκρισης περίπου 1. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης, που αντιπροσωπεύεται κυρίως από μεταβολίτες, είναι περίπου 1 ημέρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης εξαρτάται από την συγκέντρωση της SHBG, η οποία επηρεάζεται από τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα. Μια μείωση της συγκέντρωσης της SHBG οδηγεί σε μείωση της συνολικής συγκέντρωσης της λεβονοργεστρέλης στον ορό, που υποδεικνύει μη γραμμική φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης ως προς το χρόνο. Με βάση την κυρίως τοπική δράση του Mirena®, δεν αναμένονται επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα του Mirena®.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι προκλινικές αξιολογήσεις ασφαλείας δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση μελέτες ασφαλείας, φαρμακολογίας, φαρμακοκινητικής, τοξικότητας, γενοτοξικότητας και καρκινογενετικού δυναμικού της λεβονοργεστρέλης.

Η λεβονοργεστρέλη είναι ένα καθιερωμένο προγεσταγόνο. Το προφίλ ασφαλείας μετά από συστηματική χορήγηση έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Μελέτες που έγιναν σε πιθήκους με ενδομήτρια αποδέσμευση λεβονοργεστρέλης για 9 έως 12 μήνες επιβεβαίωσαν την τοπική φαρμακολογική δράση της ουσίας, με καλή τοπική ανεκτικότητα και χωρίς σημεία συστηματικής τοξικότητας. Δεν υπήρξαν ενδείξεις

εμβυτοξικότητας σε πειράματα που έγιναν σε κουνέλια, με ενδομήτρια χορήγηση λεβονοργεστρέλης. Η εκτίμηση της ασφάλειας των ελαστομερών συστατικών του φορέα της ορμόνης, των πολυαιθυλενικών υλικών του προϊόντος και του συνδυασμού ελαστομερούς και λεβονοργεστρέλης, με βάση τόσο την εκτίμηση της γενετικής τοξικολογίας σε τυποποιημένες δοκιμασίες in vitro και in vivo, καθώς και τις δοκιμασίες βιοσυμβατότητας σε ποντικούς, αρουραίους, ινδικά χοιρίδια, κουνέλια και δοκιμασίες in vitro δεν έδειξαν βιο-ασυμβατότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πολυαιθυλένιο χρωματισμένο με 1 % οξείδιο του σιδήρου (μαύρο) E172, CI77499 (μήκος 30 cm)

Ελαστομερές διμεθικόνης

Σωληνώσεις σιλικόνης διμεθικόνης (μήκος 19 mm)

Πολυαιθυλένιο χρωματισμένο με 20 – 24 % θειικό βάριο

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

Τρία χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 30 °C, με προστασία από υπερβολική υγρασία.

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται μακριά από τα παιδιά.

6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Το εξάρτημα συσκευάζεται σε θερμοσυγκολλημένο αποστειρωμένο φακελάκι ΤΥΥΕΚ.

Για τον εισαγωγέα: Το προϊόν βρίσκεται μεμονωμένα σε συσκευασία εμβαλαγίου (θερμοπαρασκευασμένο), με αυτοκόλλητο σκέπασμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 210 61 87 500

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο
Novagem Ltd
Τηλ. +357 22483858

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 20731-1-4-2008

ΚΥΠΡΟΣ: 18612

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 15.05.1997 / 01.04.2008 (επ' αόριστον)

ΚΥΠΡΟΣ: 10.02.2000 / 04.02.2010 (επ' αόριστον)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεκέμβριος 2021