

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mirena 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: levonorgestrel 52 mg. Rata medie de eliberare in vivo este de 20 micrograme/24 ore în timpul primului an.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sistem cu cedare intrauterină (SIU).

Sistemul cu cedare intrauterină cu levonorgestrel constă dintr-o substanță albă până la aproape albă, conținută într-o membrană opacă, montată pe porțiunea verticală a corpului T; acesta are o buclă la un capăt al porțiunii verticale și două brațe orizontale la celălalt capăt. La buclă sunt atașate filamentele pentru extracție. Porțiunea verticală a corpului T se introduce în tubul de inserție, la vârful insertorului. SIU și dispozitivul de inserare nu trebuie să prezinte impurități vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Contracepție;
- Menoragii idiopatice;
- Protecție împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică.

4.2 Doze și mod de administrare

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu există indicații relevante pentru utilizarea Mirena înainte de instalarea menstruației.

Vârstnice

Mirena nu a fost studiat la pacientele cu vârsta de peste 65 de ani.

Paciente cu insuficiență hepatică

Mirena nu a fost studiat la femei cu boală hepatică acută sau tumori hepatice (vezi pct. 4.3).

Paciente cu insuficiență renală

Mirena nu a fost studiat la femei cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Mirena se inserează în cavitatea uterină. Este eficace timp de 8 ani în indicația de contracepție și 5 ani în indicația de menoragie idiopatică. Pentru calendarul de inserare și extragere/înlocuire, vezi pct. „Inserarea și extragerea/înlocuirea”.

La femeile care urmează terapie de substituție hormonală, Mirena poate fi utilizat în asociere cu preparate estrogenice orale sau transdermice fără progestative.

- Inserarea și extragerea/înlocuirea

Inserarea

Mirena este furnizat într-un ambalaj steril, care nu trebuie desigilat până în momentul inserției. După deschiderea ambalajului, medicamentul trebuie manipulat conform regulilor de asepsie. Dacă ambalajul steril este deteriorat, produsul nu trebuie utilizat.

Mirena este furnizat împreună cu un card de avertizare pentru pacientă, în cutia de carton. Completați cardul de avertizare pentru pacientă și înmânați-l pacientei după inserare.

La femeile de vârstă fertilă, Mirena se inseră în cavitatea uterină în primele 7 zile de la debutul menstruației. Înlocuirea Mirena cu un sistem nou se poate efectua în orice moment al ciclului menstrual. Sistemul poate fi, de asemenea, introdus imediat după un avort în primul trimestru.

Inserția postpartum trebuie amânată până când procesul de involuție a uterului este complet, dar nu mai curând de șase săptămâni după naștere. În cazul în care involuția întârzie în mod semnificativ, se recomandă să așteptați până trec 12 săptămâni postpartum.

În cazul unei inserții dificile și/sau al unei dureri sau sângerări excepționale în timpul sau după inserție, trebuie luate imediat măsuri pentru excluderea perforației, cum sunt examinarea fizică și ecografia. Numai examinarea fizică (inclusiv verificarea firelor ghid) poate să nu fie suficientă pentru a exclude posibilitatea unei perforații parțiale.

Se recomandă în mod expres ca inserarea Mirena să se efectueze doar de medici/personalul din sectorul medical, care au suficientă experiență în inserarea Mirena și/sau au fost instruiți corespunzător pentru inserarea Mirena.

Extragerea/înlocuirea

Când este utilizat în scopul protecției endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică, Mirena poate fi inserat în orice moment la femeia cu amenoree sau în ultimele zile ale menstruației sau ale hemoragiei de privare.

Contracepție: Sistemul trebuie extras sau înlocuit după 8 ani.

Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată într-un interval de 7 zile de la debutul menstruației, dacă aceasta există, cu condiția ca femeia să aibă ciclul regulat. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual, sau femeia nu are ciclul regulat și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini. Pentru a asigura continuarea contracepției trebuie inserat imediat un sistem nou sau se inițiază o metodă alternativă de contracepție.

Menoragie idiopatică: Sistemul trebuie extras sau înlocuit în cazul în care simptomele menoragiei idiopatice revin. Dacă simptomele nu au revenit după 5 ani de utilizare, poate fi luată în considerare continuarea utilizării sistemului. Extragerea/înlocuirea se va face cel mai târziu după 8 ani.

Mirena se extrage trăgând ușor de firele ghid cu pensa. Utilizarea excesivă a forței/instrumentelor ascuțite în timpul extragerii poate cauza ruperea dispozitivului. După extragerea Mirena, dispozitivul trebuie prin urmare examinat pentru a se asigura că este extras complet. În cazul extragerilor dificile au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindrului hormonal de-a lungul brațelor orizontale și ascunderea acestora în interiorul cilindrului. Această situație nu necesită nicio intervenție dacă SIU este intact. Capetele brațelor orizontale previn, de obicei, detașarea cilindrului de corpul în formă de T. Dacă firele nu sunt vizibile, iar sistemul este în interiorul cavității uterine, acesta poate fi extras cu ajutorul unei pense înguste. Aceasta poate impune dilatarea canalului cervical sau altă intervenție chirurgicală.

Dacă femeia dorește să continue utilizarea aceleiași metode, se poate insera un sistem nou, în același timp după extragerea celui anterior.

4.3 Contraindicații

- Sarcină cunoscută sau suspectată;
- Tumori progesteron-dependente, de exemplu neoplasm de sân;
- Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă;
- Cervicită;
- Infecții ale tractului genital inferior;
- Endometrită postpartum;
- Avort cu complicații infecțioase în ultimele 3 luni;
- Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții;
- Displazie cervicală;
- Neoplazii uterine sau cervicale;
- Hemoragii uterine anormale nediagnosticate;
- Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibrom uterin care deformează cavitatea uterină;
- Afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice;
- Hipersensibilitate la levonorgestrel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul în care Mirena este utilizat în timpul terapiei de substituție estrogenică, informațiile privind siguranța estrogenilor se aplică în consecință și trebuie urmate.

Mirena poate fi utilizat cu precauție după consultul unui specialist sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului dacă există sau apare pentru prima dată oricare dintre situațiile următoare:

- migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie;
- cefalee extrem de severă;
- icter;
- creștere importantă a tensiunii arteriale;
- afecțiuni arteriale severe, cum sunt accident vascular cerebral sau infarctul miocardic;
- tromboembolism venos acut.

Mirena poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. La aceste paciente trebuie administrat tratament profilactic cu antibiotice la inserarea sau extragerea SIU.

Dozele mici de levonorgestrel pot afecta toleranța la glucoză; la femeile cu diabet zaharat care utilizează Mirena este necesară monitorizarea glicemiei. Cu toate acestea, în general nu este nevoie să se modifice regimul terapeutic la femeile diabetice care utilizează Mirena.

Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale existenței polipilor sau ale neoplasmului de endometru; în aceste cazuri trebuie avute în vedere proceduri diagnostice adecvate.

Mirena nu este o metodă de primă alegere pentru contracepție la femeile nulipare, nici la femeile aflate în postmenopauză cu atrofie uterină avansată. Datorită expunerii limitate în studiile cu Mirena pentru indicația de protecție pentru hiperplazia endometrială în timpul terapiei de substituție cu estrogeni, datele disponibile nu sunt suficiente pentru a confirma sau infirma riscul apariției cancerului de sân atunci când Mirena este utilizat în această indicație.

- Neoplasm de sân

O meta-analiză care a inclus 54 de studii epidemiologice a raportat că există un risc relativ ușor crescut ($RR=1,24$) de diagnosticare a neoplasmului de sân la femeile care utilizează în mod curent contraceptive orale combinate (COC), mai ales la cele care utilizează preparate pe bază de estrogen-progestativ. Riscul crescut scade treptat în decurs de 10 ani după ce a fost întreruptă utilizarea COC. Deoarece neoplasmul de sân este rar la femeile sub vârsta de 40 de ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm de sân diagnosticat la utilizatoarele COC care folosesc aceste contraceptive în prezent și cele care au utilizat recent este mic comparativ cu riscul general de neoplasm de sân. Riscul de a se diagnostica un neoplasm de sân la femeile care utilizează pilule doar cu progestativ este posibil să aibă aceeași incidență ca și riscul asociat utilizării COC. Cu toate acestea, pentru preparatele contraceptive doar cu progestativ, dovezile se bazează pe populații mult mai mici de femei și de aceea sunt mai puțin concludente decât cele pentru COC.

Datele existente arată că utilizarea Mirena nu crește riscul apariției neoplasmului de sân la femeile în perioada de premenopauză (cu vârsta sub 50 ani). Datorită expunerii limitate în studiile cu Mirena pentru indicația de protecție împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică, datele existente nu sunt suficiente pentru a confirma lipsa riscului de neoplasm de sân atunci când Mirena este utilizat pentru această indicație.

- Examinarea/consult medical

Înainte de inserție, pacienta trebuie informată asupra eficacității, riscurilor, inclusiv asupra semnelor și simptomelor acestor riscuri așa cum sunt descrise în Prospectul din interiorul ambalajului, și asupra reacțiilor adverse ale Mirena. Trebuie efectuat un examen clinic, inclusiv examen pelvin, examinarea sânilor și un frotiu cito-vaginal. Trebuie exclusă prezența unei sarcini sau a bolilor transmisibile sexual, iar infecțiile genitale trebuie tratate eficient. Trebuie determinate poziția uterului și dimensiunea cavității uterine. Pentru a asigura expunerea uniformă a endometrului la progestativ, prevenirea expulziei și o eficacitate maximă este extrem de importantă poziționarea fundică a Mirena. Din acest motiv, trebuie urmate cu strictețe instrucțiunile de inserare. Deoarece tehnica de inserare este diferită de cea a altor dispozitive intrauterine, trebuie acordată o atenție specială instruirii privind metoda corectă de inserare. Inserarea și extragerea se pot asocia cu durere și sângerare. Procedura poate antrena leșinul, ca reacție vasovagală sau o criză convulsivă la pacienta cu epilepsie.

Femeia trebuie reexaminată la 4-12 săptămâni după inserare și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, dacă există indicații clinice.

Mirena nu poate fi utilizat ca metodă contraceptivă postcoitală.

Deoarece sângerările neregulate sunt frecvente în primele luni de terapie, se recomandă excluderea patologiei endometriale înainte de inserarea Mirena. În cazul în care femeia utilizează Mirena inserat inițial pentru contracepție, atunci când se inițiază terapia de substituție hormonală trebuie exclusă patologia endometrială în cazul existenței unor tulburări ale sângerării menstruale. Dacă sângerările neregulate apar în timpul unui tratament prelungit trebuie luate măsurile diagnostice și terapeutice adecvate.

- Sângerări rare/amenoreea

La femeile de vârstă fertilă se instalează progresiv sângerări rare și/sau amenoree la 20% dintre utilizatoare. Până la sfârșitul celui de al 8-lea an de utilizare Mirena, sângerări rare și amenoreea apar la 26% și respectiv, 34% dintre utilizatoarele Mirena. Dacă menstruația nu apare într-un interval de 6 săptămâni de la debutul sângerării lunare precedente trebuie avută în vedere posibilitatea apariției unei sarcini. Nu este necesară efectuarea repetată a unor teste de sarcină la femeile cu amenoree decât dacă există și alte semne de sarcină.

Când Mirena este utilizat în asociere cu terapia de substituție estrogenică continuă, la majoritatea femeilor se instalează progresiv, în decurs de un an, amenoreea.

- Infecțiile pelvine

Tubul de inserare ajută la prevenirea contaminării cu microorganisme a Mirena în timpul inserării, iar dispozitivul de inserare a fost conceput astfel încât să minimizeze riscul de infecții. La pacientele care au inserat un dispozitiv intrauterin din cupru, rata maximă a infecțiilor pelvine apare în prima lună după inserție și scade ulterior. Unele studii sugerează faptul că rata infecțiilor pelvine la pacientele care au inserat Mirena este mai mică decât în cazul dispozitivelor intrauterine din cupru. Factorul de risc cunoscut pentru boala inflamatorie pelvină este existența unor parteneri sexuali multipli. Infecția pelvină poate avea consecințe grave, poate afecta fertilitatea și poate crește riscul de sarcini ectopice.

Similar altor proceduri ginecologice sau chirurgicale, după inserarea DIU pot să apară infecții severe sau sepsis (inclusiv sepsis cu streptococ de grup A), deși acestea apar extrem de rar.

Mirena trebuie extrasă dacă femeia prezintă endometrită, infecții pelvine recurente sau în cazul unei infecții acute severe sau care nu răspunde la tratament.

Chiar în cazul unor simptome discrete de infecție este indicat examenul bacteriologic și monitorizare.

- Expulzia

În studiile clinice cu Mirena în indicația de contracepție, incidența expulziei a fost scăzută (<4% dintre inserții) și în același interval cu cel raportat pentru alte DIU și SIU.

Simptomele expulziei parțiale sau complete ale Mirena pot fi reprezentate de hemoragie sau durere. Totuși, este posibil ca sistemul să fie expulzat din cavitatea uterină fără ca femeia să își dea seama, ducând la pierderea protecției contraceptive. Deoarece Mirena scade fluxul menstrual, orice creștere a acestuia poate indica expulzia.

Riscul de expulzare este crescut la

- Femei cu antecedente de sângerare menstruală abundentă (inclusiv femeile care utilizează Mirena pentru tratamentul sângerărilor menstruale abundente);
- Femei cu IMC mai mare decât IMC normal la momentul inserării; acest risc crește gradual cu creșterea IMC.

Femeia trebuie sfătuită cu privire la posibile semne de expulzie și cum să verifice prezența firelor ghid ale Mirena și să ia legătura cu un profesionist din domeniul sănătății dacă prezența firelor ghid nu poate fi simțită. O metodă contraceptivă de tip barieră (cum este, prezervativul) trebuie utilizată până la confirmarea localizării Mirena.

Expulzia parțială poate reduce eficacitatea contracepției cu Mirena.

Un sistem Mirena expulzat parțial trebuie extras. Poate fi inserat un sistem nou în momentul extragerii, cu condiția ca prezența sarcinii să fie exclusă.

- Perforația

Perforarea sau penetrarea corpului sau colului uterin de către un contraceptiv intrauterin poate să apară cel mai frecvent în timpul inserării, deși acest lucru nu poate fi observat uneori decât mai târziu și

poate reduce eficiența Mirena. Un astfel de sistem trebuie extras; intervenția chirurgicală poate fi necesară.

Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de SIU (N = 61.448 femei) cu o perioadă de observație de 1 an, incidența perforației a fost de 1,3 (95% ÎI: 1,1 – 1,6) la 1000 de inserări în întreg studiul tip cohortă; 1,4 (95% ÎI: 1,1 – 1,8) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu Mirena și 1,1 (95% ÎI: 0,7 – 1,6) la 1000 inserări în studiul tip cohortă cu SIU pe bază de cupru.

Studiul a arătat că atât inserarea în timpul alăptării, cât și inserarea până la 36 de săptămâni de la naștere, au fost asociate cu o creștere a riscului de perforație (vezi Tabel 1). Ambii factori de risc au fost independenți de tipul de SIU inserat.

Tabel 1: Incidența perforației la 1000 de inserări pentru întreg studiul tip cohortă observată pe parcursul a 1 an, separat în funcție de alăptare și de intervalul dintre naștere și inserare (femei multipare)

	Alăptare la momentul inserării	Fără alăptare la momentul inserării
Inserare ≤ 36 săptămâni după naștere	5,6 (95% ÎI 3,9-7,9; n=6047 inserări)	1,7 (95% ÎI 0,8-3,1; n=5927 inserări)
Inserare > 36 săptămâni după naștere	1,6 (95% ÎI 0,0-9,1; n=608 inserări)	0,7 (95% ÎI 0,5-1,1; n=41910 inserări)

Extinderea perioadei de observație la 5 ani într-un subgrup al acestui studiu (N = 39009 femei cu inserări de Mirena sau SIU pe bază de cupru, la 73% dintre aceste femei au fost disponibile informații pe întreaga perioadă de urmărire de 5 ani), incidența perforației detectată în orice moment din întreaga perioadă de 5 ani a fost 2,0 (95% ÎI 1,6 – 2,5) la 1000 de inserări. Alăptarea la momentul inserării și inserarea până la 36 săptămâni după naștere au fost confirmate ca factori de risc și în subgrupul care a fost urmărit timp de 5 ani.

Riscul de perforații poate fi crescut la femeile cu uter retrovers fix.

Reexaminarea după inserare trebuie să urmeze recomandările menționate mai sus la punctul „Examinarea/consult medical” care pot fi adaptate conform indicației clinice la femeile care prezintă factori de risc de perforație.

- Sarcina ectopică

Femeile cu antecedente de sarcini ectopice, chirurgie tubară sau infecții pelvine au un risc crescut de sarcină ectopică. Posibilitatea unei sarcini ectopice trebuie avută în vedere în cazul apariției unor dureri abdominale inferioare, în special în asociere cu lipsa ciclurilor menstruale sau cu apariția sângerării la femeia cu amenoree. Riscul absolut de sarcină ectopică la utilizatoarele de Mirena este scăzut, datorită probabilității de ansamblu reduse de apariție a sarcinii la utilizatoarele de Mirena comparativ cu femeile care nu utilizează nicio metodă contraceptivă. Într-un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă cu o perioadă de observație de 1 an, rata de sarcină ectopică cu Mirena a fost de 0,02%. În studiile clinice rata absolută de apariție a sarcinilor ectopice la utilizatoarele de Mirena a fost de aproximativ 0,1% pe an, comparativ cu 0,3-0,5% pe an în cazul femeilor care nu utilizează metode contraceptive. Cu toate acestea, dacă o femeie rămâne gravidă în timpul utilizării Mirena in situ, riscul relativ de apariție a unei sarcini ectopice este ridicat.

- Pierderea firelor ghid

Dacă, la examinări repetate, firele ghid nu sunt vizibile la nivelul colului, trebuie exclusă prezența unei sarcini. Este posibil ca firele ghid să se fi retras în interiorul cavității uterine sau a canalului cervical și pot reapărea la următoarea sângerare lunară. Dacă posibilitatea unei sarcini a fost exclusă, firele ghid pot fi, de obicei, localizate prin examinarea delicată cu un instrument adecvat. Dacă nu pot fi localizate, trebuie luată în considerare posibilitatea expulzării sau a perforației. Examinarea ecografică

poate fi utilizată pentru a stabili poziția corectă a sistemului. Dacă ecografia nu este disponibilă, Mirena poate fi localizat radiologic.

- **Chisturi ovariene**

Deoarece efectul contraceptiv al Mirena se datorează, în special, efectului local, la femeia de vârstă fertilă apar, de obicei, cicluri ovulatorii cu ruptură foliculară. Uneori atrezia foliculară este întârziată și foliculogeneza poate continua. Acești foliculi măriți nu pot fi diferențiați clinic de chisturile ovariene. Chisturi ovariene au fost diagnosticate la aproximativ 12% dintre utilizatoarele de Mirena. Majoritatea acestor foliculi sunt asimptomatici, deși unii pot fi însoțiți de durere pelvină sau dispareunie.

În majoritatea cazurilor, aceste chisturi ovariene dispar spontan în decursul a 2-3 luni de observație. Dacă acest lucru nu se întâmplă, se recomandă continuarea monitorizării ecografice și alte măsuri diagnostice/terapeutice. În cazuri rare poate fi necesară intervenția chirurgicală.

- **Tulburări psihice**

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

- **Informații importante despre unele componente ale Mirena**

Cadrul în formă de „T” din Mirena conține sulfat de bariu, ceea ce îl face vizibil la examinarea cu raze X.

- **Precauții în timpul extragerii**

Utilizarea excesivă a forței/instrumentelor ascuțite în timpul extragerii poate cauza ruperea dispozitivului (vezi pct. 4.2). După extragerea Mirena, dispozitivul trebuie, prin urmare, examinat pentru a se asigura că este extras complet.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea progestogenilor poate fi crescută de administrarea în asociere a substanțelor cunoscute ca inductoare ale enzimelor hepatice, în mod special enzimele citocromului P450, precum anticonvulsivantele (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamezepină) și antiinfecțioasele (de exemplu rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz). Nu se cunoaște influența acestor medicamente asupra eficacității contraceptive a Mirena, dar nu este de așteptat ca această influență să fie majoră, având în vedere existența mecanismului local de acțiune.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

După extragerea Mirena, femeia revine la fertilitate normală.

Sarcina

Utilizarea Mirena în timpul unei sarcinii existente sau suspectate este contraindicată, vezi pct. 4.3 Contraindicații. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul utilizării Mirena sistemul trebuie extras cât mai curând posibil, deoarece orice sistem intrauterin lăsat pe loc poate crește riscul de avort și de naștere prematură. Extragerea Mirena sau sondarea uterului poate determina de asemenea avort spontan. Sarcina ectopică trebuie exclusă.

Dacă femeia dorește să păstreze sarcina și sistemul nu poate fi extras, trebuie informată asupra riscurilor și a posibilelor consecințe ale nașterii premature asupra copilului. Evoluția unei astfel de

sarcini trebuie monitorizată cu atenție. Femeia trebuie instruită să raporteze toate simptomele sugestive pentru apariția unor complicații ale sarcinii, cum sunt crampele abdominale însoțite de febră.

În plus, nu se poate exclude un risc crescut de virilizare în cazul unui făt de sex feminin datorită expunerii intrauterine la levonorgestrel. Au existat cazuri izolate de virilizare a organelor genitale externe la fătul de sex feminin după expunerea locală la levonorgestrel în timpul sarcinii cu un SIU-LNG lăsat pe loc.

Alăptarea

Doza zilnică și concentrația de levonorgestrel din sânge sunt mai scăzute cu Mirena decât cu orice alt contraceptiv hormonal, deși levonorgestrelul a fost identificat în laptele matern. Aproximativ 0,1% din doza de levonorgestrel trece în laptele matern. Contraceptivele hormonale nu sunt recomandate ca metodă contraceptivă de primă alegere în timpul alăptării, iar metodele bazate numai pe progestogeni sunt a doua alegere după metodele contraceptive nonhormonale.

Se pare că utilizarea Mirena nu are efecte negative asupra creșterii și dezvoltării copilului când Mirena este utilizat la șase săptămâni postpartum. Metodele care utilizează numai progestativ nu par să afecteze cantitatea sau calitatea laptelui uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra conducerii autovehiculelor și a utilizării utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în primele luni după inserție și se remit în cazul utilizării prelungite. Suplimentar față de reacțiile adverse menționate la punctul 4.4, următoarele reacții adverse au fost raportate de către utilizatoarele Mirena.

Reacțiile adverse foarte frecvente (apar la mai mult de 10% utilizatoare) includ sângerări uterine/vaginale, inclusiv pete de sânge, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne.

La femeile de vârstă fertilă numărul mediu al zilelor/lunilor cu sângerări scade gradual de la nouă la patru zile în primele șase luni de utilizare. Procentul femeilor cu sângerare prelungită (mai mult de opt zile) scade de la 20% la 3% în primele trei luni de utilizare. În studiile clinice, pe parcursul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree timp de cel puțin 3 luni. Până la sfârșitul celui de al 8-lea an de utilizare Mirena, sângerări prelungite și neregulate apar la 3% și 10% dintre utilizatoarele Mirena, respectiv, amenoreea apare la 34% și sângerări ocazionale la 26% dintre utilizatoarele Mirena.

Când este utilizat în asociere cu terapia de substituție estrogenică, cea mai mare parte a utilizatoarelor de Mirena în peri- și post-menopauză au experimentat pete de sânge sau sângerare neregulată pe parcursul primelor luni de tratament. După această perioadă acestea s-au redus și până la 40% din utilizatoare nu au mai prezentat aceste reacții adverse pe parcursul ultimelor trei luni ale primului an de tratament. Tulburările legate de sângerare au fost mai frecvente la femeile aflate în perimenopauză, comparativ cu femeile aflate în postmenopauză.

Frecvența chisturilor ovariene depinde de metoda de diagnostic și în studiile clinice au fost diagnosticate la 12% dintre utilizatoarele de Mirena. Majoritatea acestor foliculi sunt asimptomatici și dispar în 3 luni.

Tabelul 2 de mai jos prezintă reacțiile adverse conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt cele observate în studii clinice cu indicații de contracepție și menoragie idiopatică/sângerări menstruale abundente, studii ce includ 5091 femei și 12101 femeie-ani.

Frecvențele în studiile clinice cu indicația protecție împotriva hiperplaziei endometriale în timpul terapiei de substituție estrogenică (incluzând 514 femei și 1218,9 femeie-ani) s-au observat la o frecvență similară dacă nu se specifică în notele de subsol.

Tabel 2: Reacții adverse

Aparatul, organul sau sistemul	Reacții adverse foarte frecvente $\geq 1/10$	Reacții adverse frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Reacții adverse mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Reacții adverse rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Tulburări psihice		Stări depresive Depresie Nervozitate Scăderea libidoului		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Migrenă	
Tulburări vasculare		Amețeli		
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale Greață	Distensie abdominală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Alopecie Hirsutism Prurit Eczemă Cloasmă/hiper-pigmentarea pielii	Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate		
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Chisturi ovariene benigne Sângerări uterine/vaginale inclusiv pete de sânge, oligomenoree, amenoree	Durere pelvină Dismenoree Secreții vaginale abundente Vulvovaginită Sensibilitate a sânilor Dureri ale sânilor Expulzia dispozitivului contraceptiv intrauterin	Perforație uterină* Boală inflamatorie pelvină Endometrită Cervicită/ frotiu Papanicolau normal, tip II	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate		

Cel mai adecvat termen MedDRA este utilizat pentru a descrie o anumită reacție, precum și sinonimele sale și tulburările asociate.

*Această frecvență se bazează pe un studiu observațional amplu comparativ prospectiv tip cohortă la utilizatoare de SIU, care a arătat că alăptarea la momentul inserării și inserarea până la 36 săptămâni după naștere sunt factori de risc de perforație uterină independenți (vezi pct. 4.4). În studiile clinice cu Mirena, care au exclus femeile care alăptează, frecvența perforației a fost „rară”.

Un studiu separat cu 362 de femei care au utilizat Mirena pentru mai mult de 5 ani a arătat un profil consecvent al profilului de reacții adverse în anii de utilizare 6 până la 8.

Infecții și infestări

Cazuri de sepsis (inclusiv sepsis cu streptococ de grup A) au fost raportate după inserarea SIU (vezi pct. 4.4).

Sarcina, perioada puerperală și perinatală

Când o femeie rămâne gravidă în timpul utilizării Mirena, riscul de apariție a unei sarcini ectopice este crescut (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânelui

Cazuri de neoplasm de sân au fost raportate (frecvența lor fiind necunoscută, vezi punctul 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu este relevant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: aparatul genito-urinar, contraceptive locale, contraceptive intrauterine, SIU din plastic cu progestogen, codul ATC: G02BA03.

Levonorgestrel este un progestativ cu activitate anti-estrogenică cu diverse utilizări în ginecologie: componenta progestativă din contraceptivele orale și din terapia de substituție hormonală sau în monoterapie, în pilulele contraceptive sau implanturile subcutanate care conțin exclusiv progestativ. Levonorgestrel poate fi administrat și în interiorul cavității intrauterine, cu un SIU. Aceasta permite administrarea unei doze zilnice foarte mici, hormonul fiind eliberat direct în organul țintă.

Mirena are efecte progestative în principal locale, la nivelul cavității uterine. Concentrațiile crescute de levonorgestrel la nivelul endometriului determină fenomenul de scădere a numărului de receptori endometriali estrogenici și progesteronici, făcând endometrul insensibil la estradiolul circulant, fiind observat un puternic efect antiproliferativ. În timpul utilizării Mirena se observă modificări morfologice ale endometriului și o slabă reacție locală de corp străin. Îngroșarea mucusului cervical împiedică trecerea spermei prin canalul cervical. Mediul local al uterului și al trompelor uterine inhibă mobilitatea și funcționalitatea spermatozoizilor, împiedicând fertilizarea. La unele femei este inhibată ovulația.

Eficacitatea contraceptivă a Mirena a fost urmărită în 5 studii clinice majore pe 3330 femei care au utilizat Mirena. Eficacitatea contraceptivă după 5 ani a fost studiată la 362 femei într-un studiu clinic utilizând Mirena, cu 221 de femei care au finalizat cel de al 8-lea an al studiului. În timpul anilor 6 până la 8 de utilizarea Mirena, indicele Pearl a fost 0,28 [95% ÎI (0,03; 1,00)]. Eficacitatea contraceptivă a Mirena este rezumată în tabelul 3.

Tabel 3: Rata cumulată de eșec contraceptiv (%) și Indicele Pearl

An	Rata de eșec cumulativ (%)* (95% ÎI)	Pearl Index (95% ÎI)
Anul 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Anul 1 până la 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Anul 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Anul 7		0,40 (0,01; 2,25)
Anul 8		0,00 (0,00; 1,90)
Anii 6 până la 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Metoda Kaplan Meier

Ratele de eșec includ de asemenea sarcina din cauza expulziei nedetectate și a perforației. O eficiență contraceptivă similară a fost observată într-un studiu extins post-autorizare care a inclus mai mult de 17.000 de femei care au utilizat Mirena. Deoarece utilizarea Mirena nu necesită administrare zilnică de către utilizatoare, rata de a rămâne gravide în cazul „utilizării tipice” este similară cu cea observată în studiile clinice („utilizare perfectă”).

Utilizarea Mirena nu influențează fertilitatea ulterioară. Aproximativ 80% dintre femeile care au dorit să rămână gravide au conceput în decurs de 12 luni de la îndepărtarea dispozitivului.

Modificările menstruale sunt rezultatul acțiunii directe a levonorgestrelului asupra endometrului și nu reflectă ciclul ovarian. Nu există o diferență clară în ceea ce privește dezvoltarea foliculară, ovulația sau producerea de estradiol și progesteron la femeile cu diverse tipuri de menstruație. În cursul procesului de inactivare a proliferării endometrului, poate apărea o creștere inițială a sângerării punctiforme în decursul primelor luni de administrare. Ulterior, supresia endometrială puternică determină reducerea duratei și a volumului sângerării menstruale pe durata utilizării Mirena. Apar frecvent oligomenoree sau amenoree. Funcția ovariană este normală, cu menținerea nivelelor de estradiol chiar dacă utilizatoarele de Mirena prezintă amenoree.

Mirena poate fi utilizat cu succes în tratamentul menoragiei idiopatice. La sfârșitul a trei luni de utilizare, la femeile cu menoragie idiopatică, volumul sângerării menstruale a fost redus cu 62-94% și după șase luni cu 71-95%. Comparativ cu ablația endometrială sau cu rezecția endometrială, Mirena a demonstrat o eficiență egală în reducerea sângerării menstruale până la 2 ani. Este posibil ca răspunsul menoragiilor cauzate de fibroamele submucoase să fie mai puțin favorabil. Reducerea sângerărilor crește concentrația de hemoglobină. Mirena ameliorează și dismenoreea.

Eficacitatea Mirena în prevenirea hiperplaziei endometriale în terapia continuă cu estrogeni a fost similară pentru administrarea orală sau transdermică a estrogenilor. Rata de hiperplazie înregistrată în decursul monoterapiei cu estrogeni a fost de până la 20%. În studii clinice care au inclus 634 femei utilizatoare de Mirena în peri-menopauză și femei în post-menopauză, nu au fost raportate cazuri de hiperplazie endometrială, pentru o perioadă de observație care variază de la un an până la 5 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Substanța activă din Mirena este levonorgestrelul. Levonorgestrelul este eliberat direct în cavitatea uterină. Ratele de eliberare *in vivo* estimate pentru diferite momente de timp sunt prezentate în tabelul 4.

Tabel 4: Ratele de eliberare *in vivo* estimate pentru Mirena:

Momentul	Rata estimată de eliberare <i>in vivo</i> [micrograme/24 ore]
24 zile după inserție	21
60 zile după inserție	21
1 an după inserție	19
3 ani după inserție	14
5 ani după inserție	11
8 ani după inserție	7
Media pe o perioadă de 1 an	20
Media pe o perioadă de 3 ani	18
Media pe o perioadă de 5 ani	15
Media pe o perioadă de 6 ani	13

Absorbție

După inserția Mirena, levonorgestrelul este eliberat în cavitatea uterină fără întârziere, conform măsurătorilor concentrației plasmatice. Mai mult de 90% din levonorgestrelul eliberat este disponibil sistemic.

După inserția Mirena, levonorgestrel este detectabil în ser/plasmă după 1 oră. Concentrația maximă este atinsă în 2 săptămâni de la inserție și se ridică la aproximativ 180 ng/l (CV 38,3%). În corespondență cu rata de eliberare în scădere, media geometrică a concentrației serice/plasmatice de levonorgestrel scade continuu, așa cum este prezentat în tabelul 5.

Tabel 5: Concentrațiile plasmatice totale de LNG:

Moment de la inserare	Concentrațiile plasmatice totale de LNG [ng/l] (valoarea mediei geometrice CV%)
24 zile	175 (37,6)
2 luni	169 (37,1)
1 an	159 (37,4)
3 ani	139 (37,8)
5 ani	123 (38,2)
8 ani	100 (39,9)

Expunerea locală mare la medicament, în cavitatea uterină, conduce la un gradient de concentrație mare de la endometru către miometru (gradientul endometrului la miometru >100 ori), și la concentrații plasmatice mici de levonorgestrel (gradientul endometrului la valorile serice >1000 ori).

Distribuție

Levonorgestrel se leagă nespecific de albumina serică și specific de globulina de legare a hormonilor sexuali (sex hormone-binding globulin-SHBG). Mai puțin de 2% din nivelul seric total al substanței este prezent sub formă de steroid liber. Levonorgestrel se leagă cu afinitate ridicată de SHBG. Ca urmare, modificările concentrației de SHBG în ser au ca rezultat o creștere (la concentrații mari de SHBG) sau o scădere (la concentrații mai mici de SHBG) a concentrației totale de levonorgestrel în ser. Frația legată de SHBG scade în medie cu aproximativ 20% în timpul primelor două luni după inserarea Mirena și a rămas stabilă ulterior, în primul an și a crescut ușor ulterior, până la sfârșitul celor 8 ani de utilizare.

Volumul aparent de distribuție al levonorgestrel este de 106 l.

Greutatea corporală și concentrația plasmatică a SHBG afectează concentrația sistemică a levonorgestrelului, de exemplu greutate corporală scăzută și/sau niveluri mari de SHBG cresc concentrația levonorgestrelului. La femeile de vârstă reproductivă cu greutate corporală mică (37 până la 55 kg) concentrația plasmatică medie de levonorgestrel este de aproximativ de 1,5 ori mai mare.

La femeile în post-menopauză care utilizează Mirena concomitent cu tratament non-oral cu estrogen, valoarea concentrației plasmatice medii pentru levonorgestrel descrește de la 257 pg/ml (de la percentila 25 la 75: 186 pg/ml la 326 pg/ml) la 12 luni la 149 pg/ml (122 pg/ml la 180 pg/ml) la 60 de luni. În cazul în care Mirena este utilizat împreună cu tratamentul oral cu estrogeni, concentrația plasmatică la 12 luni crește la aproximativ 478 pg/ml (de la percentila 25 la 75: 341 pg/ml la 655 pg/ml) dată de inducția SHBG dată de tratamentul cu estrogen.

Metabolizare

Levonorgestrelul este intens metabolizat. Metaboliții majoritari din plasmă sunt sub formă neconjugată sau conjugată sub forma 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel. Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, CYP3A4 este enzima principală implicată în metabolismul levonorgestrelului, CYP2E1, CYP2C19 și CYP2C9 pot fi, de asemenea implicate, dar într-o măsură mai mică.

Eliminare

Clearance-ul total al levonorgestrelului din plasmă este de 1,0 ml/min/kg. Numai urme de levonorgestrel sunt excretate nemetabolizate. Metaboliții sunt eliminați prin fecale și urină cu o rată de excreție de aproximativ 1. Timpul de înjumătățire excretor este reprezentat în principal de metaboliți și este de aproximativ 1 zi.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica levonorgestrel depinde de concentrația SHBG care la rândul său este influențată de estrogeni și androgeni. În timpul utilizării Mirena, a fost observată o scădere medie cu aproximativ 30% a SHBG, ceea ce duce la o scădere a levonorgestrel plasmatic indicând o farmacocinetică neliniară în timp. Pe baza acțiunii Mirena numai la nivel local nu este de așteptat un impact asupra eficacității Mirena.

5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluările preclinice privind siguranța au demonstrat că nu există pericol pentru oameni, pe baza studiilor privind potențialul farmacologic, toxicologic, genotoxic și carcinogenic al levonogestrel. Levonorgestrel este un progestogen bine cunoscut. Profilul de siguranță după administrarea sistemică este bine documentat. Un studiu efectuat pe maimuțe, cu eliberare intrauterină a levonorgestrelului timp de 9 până la 12 luni, a confirmat activitatea farmacologică locală, cu o tolerabilitate locală bună și fără semne de toxicitate sistemică. După administrarea intrauterină de levonorgestrel la iepuri nu au fost observate efecte embriotoxice. Evaluarea siguranței componentelor elastomerice ale rezervorului hormonal, a materialului de polietilenă al produsului și a combinației dintre levonorgestrel și elastomer, pe baza evaluărilor de toxicologie genetică în sisteme de testare standard *in vitro* și *in vivo* și a testelor de biocompatibilitate efectuate pe șoareci, cobai, iepuri și pe sisteme de testare *in vitro*, nu au relevat existența unor bio - incompatibilități.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polidimetilsiloxan elastomer

Polidimetilsiloxan tubing (conține 30-40% siliciu coloidal anhidru)

Polietilenă (conține 20-24% sulfat de bariu)

Polietilenă pigmentată cu max. 1,0% oxid de fer negru (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare

Cutie cu un blister care conține un sistem pentru administrare intrauterină și un insertor. Sistem intrauterin cu levonorgestrel care constă dintr-o substanță albă până la aproape albă, conținută într-o membrană opacă, montată pe porțiunea verticală a corpului T; acesta are o buclă la un capăt al porțiunii verticale și două brațe orizontale la celălalt capăt. La buclă sunt atașate filamentele pentru extracție. Porțiunea verticală a corpului T se introduce în tubul de inserție, la vârful insertorului.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Mirena este furnizat într-un ambalaj steril care nu trebuie desigilat până în momentul inserției. După deschiderea ambalajului, medicamentul trebuie manipulat conform regulilor de asepsie.

Dacă ambalajul este rupt, nu va fi utilizat. Instrucțiunile speciale pentru inserție se găsesc în interiorul ambalajului.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2, paragraful „Inserarea și extragerea/înlocuirea”.

Deoarece tehnica de inserare este diferită de cea a altor sisteme intrauterine, trebuie acordată o atenție specială instruirii personalului specializat privind metoda corectă de inserare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7842/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022

Informații detaliate privind aceste medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.