

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Mirena® 20 mikrograma/24 sata intrauterini umetak

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 umetak sadrži 52 mg levonorgestrela.

Prosječno *in vivo* oslobađanje levonorgestrela je 20 mikrograma/24 sata tokom prve godine.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intrauterini umetak sa postepenim oslobađanjem aktivne supstance.

Intrauterini umetak sa postepenim oslobađanjem levonorgestrela se sastoji od bijelog ili gotovo bijelog matriksa koji sadrži hormon pokriven neprozirnom membranom. Matriks je omotan oko okomitog dijela T-sistema. Bijeli T-sistem na okomitom kraku ima držač, a još dva kraka su smještena vodoravno. Smeđe niti za uklanjanje su povezane sa držačem. T-sistem lijeka Mirena sadrži barijev sulfat, koji sistem čini vidljivim pregledom rendgenskim zrakama. Okomiti krak intrauterinog umetka se nalazi unutar cijevi za umetanje na vrhu insertera. Intrauterini umetak i inserter u osnovi nemaju vidljivih nečistoća.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Idiopatska menoragija.

Zaštita od hiperplazije endometrija tokom nadomjesne terapije estrogenom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Mirena intrauterini umetak se umeće u šupljinu maternice. Učinkovit je tokom 8 godina u indikaciji kontracepcija te 5 godina u indikacijama idiopatska menoragija i zaštita od hiperplazije endometrija tokom nadomjesne terapije estrogenom. Za pravo vrijeme uklanjanja/zamjene, vidjeti dio "Uklanjanje/zamjena".

##### *Pedijatrijska populacija*

Mirena intrauterini umetak nije indiciran za primjenu prije menarhe.

##### *Starija populacija*

Ovaj lijek nije ispitivan kod žena dobi iznad 65 godina.

##### *Pacijentice sa oštećenjem funkcije jetre*

Ovaj lijek je kontraindiciran kod žena sa akutnom bolesti jetre ili tumorom jetre (vidjeti poglavlje 4.3).

##### *Pacijentice sa oštećenjem funkcije bubrega*

Ovaj lijek nije ispitivan kod žena sa oštećenjem funkcije bubrega.

## Način primjene

Kada se koristi u zaštiti endometrija tokom nadomjesne terapije estrogenom, klinički podaci (iz kliničkih ispitivanja provedenih kod žena u dobi od 18 godina i više) o više od 4 godine korištenja su ograničeni. Ovaj lijek je progesteronska komponenta HRT (hormonske nadomjesne terapije - *hormone replacement therapy*). Kod žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje, ovaj lijek se može primjenjivati u kombinaciji sa oralnim ili transdermalnim preparatima estrogena bez progestagena. Prije korištenja ovog lijeka, moraju se proučiti informacije o estrogenskoj komponenti HRT-e, jer se moraju razmotriti važni rizični faktori povezani sa korištenjem HRT-e, kao što je rizik od raka endometrija, raka dojke i venskih tromboembolijskih incidenata.

### • **Umetanje i uklanjanje/zamjena**

#### Umetanje

Ovaj lijek se nalazi u sterilnom pakovanju, koje se ne smije otvarati sve do umetanja. Sa otvorenim umetkom je potrebno rukovati uz aseptičke mjere opreza. Ukoliko je rub sterilne vrećice oštećen, preparat se mora zbrinuti.

Strogo se preporučuje da ovaj umetak umeće samo ljekar (zdravstveni radnik) koji ima iskustva sa umetanjem i/ili koji ima dovoljnu izobrazbu o umetanju.

Mirena intrauterini umetak se isporučuje sa podsjetnikom za korisnicu u vanjskoj kutiji. Ispunite podsjetnik za korisnicu i dajte ga korisnici nakon umetanja.

Kod žena reproduktivne dobi ovaj umetak se treba umetnuti u šupljinu maternice u razdoblju od sedam dana nakon početka menstruacije. Ovaj umetak se može zamijeniti sa novim umetkom u bilo koje vrijeme ciklusa. Umetak se može umetnuti odmah nakon pobačaja u prvom tromjesečju.

Umetanje nakon poroda treba biti odgođeno sve dok maternica potpuno ne involuira, ali ne ranije od 6 sedmica nakon poroda. Ukoliko je involucija znatno odgođena, treba razmisliti o odgodi umetanja sve do 12 sedmica nakon poroda. U slučaju otežanog umetanja i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tokom ili nakon umetanja, treba razmotriti mogućnost perforacije te treba poduzeti odgovarajuće korake, kao što su ginekološki i ultrazvučni pregled. Samo ginekološki pregled (uključujući pregled niti za odstranjivanje) možda neće biti dovoljan kako bi se isključila djelomična perforacija.

Kada se ovaj lijek primjenjuje kao zaštita od hiperplazije endometrija tokom nadomjesne terapije estrogenom, može se umetnuti bilo kada kod žena sa amenorejom ili tokom zadnjih dana menstruacije ili prijelomnog krvarenja.

#### Uklanjanje/zamjena

*Kontracepcija:* Umetak treba ukloniti ili zamijeniti nakon 8 godina.

Ukoliko trudnoća nije poželjna, kod žena reproduktivne dobi uklanjanje treba izvesti unutar 7 dana od početka menstruacije, pod uslovom da žena ima redovite menstruacije. Ukoliko je umetak uklonjen u neko drugo vrijeme ciklusa ili žena nema redovite menstruacije, a žena je unutar sedam dana imala spolni odnos, postoji rizik od trudnoće. Kako bi se osigurala neprekinuta kontracepcijska zaštita, odmah treba umetnuti novi umetak ili treba započeti sa drugom metodom kontracepcije.

*Idiopatska menoragija:* Intrauterini umetak treba ukloniti ili zamijeniti u slučaju vraćanja simptoma idiopatske menoragije. Ukoliko se simptomi nisu vratili nakon 5 godina primjene, može se razmotriti nastavak primjene intrauterinog umetka. Uklonite ili zamijenite intrauterini umetak najkasnije nakon 8 godina.

Ovaj lijek se uklanja tako da se niti lagano povuku forcepsom. Primjena prejake sile/oštrih instrumenata pri uklanjanju može izazvati lom proizvoda. Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog umetka, proizvod treba

pregledati kako bi se osiguralo da je u potpunosti uklonjen. Tokom teških uklanjanja prijavljeni su pojedini slučajevi klizanja hormonskog cilindra preko horizontalnih krakova zahvaćajući ih zajedno unutar cilindra. Ova situacija ne zahtijeva daljnju intervenciju nakon što je utvrđena cjelovitost intrauterinog umetka. Izbočine horizontalnih krakova obično sprečavaju potpuno odvajanje cilindra od okomitog T-sistema. Ukoliko niti nisu vidljive, a intrauterini umetak se nalazi u unutrašnjosti maternice, može se ukloniti primjenom uskog tenakuluma. To može zahtijevati dilataciju cervikalnog kanala ili drugi hirurški zahvat.

Ukoliko korisnica želi nastaviti sa primjenom iste metode, novi intrauterini umetak može se umetnuti prilikom uklanjanja starog.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1,
- potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću (vidjeti poglavlje 4.6),
- tumori osjetljivi na progesteragen, npr. rak dojke,
- akutna ili rekurentna upalna bolest zdjelice,
- akutni cervicitis,
- akutne infekcije genitalnog trakta (akutni vaginitis),
- postpartalni endometritis,
- infekcija maternice nakon pobačaja u prethodna tri mjeseca,
- stanja povezana sa povećanom sklonosti infekcijama,
- cervikalna displazija,
- maligni tumori maternice ili grlića maternice,
- abnormalno vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka,
- prirodene ili stečene anomalije maternice, uključujući fibroide koji mogu ometati umetanje i/ili zadržavanje intrauterinog umetka (ukoliko oni mijenjaju šuplinu maternice),
- akutni malignomi koji zahvaćaju krv ili leukemije (osim u remisiji),
- nedavna bolest trofoblasta dok razine hCG ostaju povećane,
- akutna bolest jetre ili tumor jetre.

Aktivna ili ranija teška bolest arterija, kao što je moždani udar ili infarkt miokarda, je kontraindikacija kada se ovaj lijek koristi zajedno sa estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Korištenje ovog lijeka u kombinaciji sa estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju: U slučaju kad se ovaj umetak koristi zajedno sa estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju moraju se dodatno uzeti u obzir te pratiti i sigurnosne informacije koje se odnose na estrogen.

Ovaj lijek treba primijeniti uz oprez nakon savjetovanja sa ljekarom specijalistom ginekologom ili treba razmotriti uklanjanje umetka ukoliko je prisutno ili se pojavi bilo koje od ovih stanja:

- migrena, žarišna migrena sa asimetričnim gubitkom vida ili ostalim simptomima koji ukazuju na prolaznu moždanu ishemiju,
- izrazito jaka glavobolja,
- žutica,
- značajno povišenje krvnog pritiska,
- malignomi koji zahvaćaju krv ili leukemije (osim u remisiji),
- hronična terapija kortikosteroidima,
- anamneza simptomatskih funkcionalnih cista jajnika,
- teška bolest arterija, poput moždanog udara ili infarkta miokarda (vidjeti poglavlje 4.3),
- teški ili multipli rizični faktori za bolest arterija,
- tromboza arterija ili bilo koja aktuelna embolija,
- akutna venska tromboembolija.

Općenito, žene koje koriste hormonsku kontracepciju moraju se poticati da prestanu pušiti cigarete.

Mirena intrauterini umetak je potrebno koristiti sa oprezom kod žena koje boluju od kongenitalnih srčanih bolesti ili bolesti srčanih zalistaka i imaju rizik od nastanka infektivnog endokarditisa.

Niska doza levonorgestrela može utjecati na toleranciju glukoze, te stoga je potrebno nadzirati koncentraciju glukoze u krvi kod pacijentica koje boluju od šećerne bolesti. Međutim, općenito nema potrebe mijenjati terapijski režim kod žena sa šećernom bolešću koje koriste intrauterini umetak koji otpušta levonorgestrel.

Nepravilna krvarenja mogu prikriti neke simptome i znakove polipa ili karcinoma endometrija te je u tom slučaju potrebno razmisliti o daljnjim dijagnostičkim pretragama.

Ovaj lijek nije prvi izbor za žene u postmenopauzi sa uznapredovalom atrofijom maternice.

#### Ljekarski pregled/savjetovanje

Prije umetanja, žena mora biti obaviještena o djelotvornosti, rizicima, uključujući znakove i simptome tih rizika kao što je opisano u uputama priloženim u pakovanju, i neželjenim efektima ovog lijeka. Treba obaviti ljekarski pregled, uključujući uzimanje porodične i osobne anamneze, mjerenje krvnog pritiska i pulsa, ginekološki pregled i pregled dojki. Citološki razmaz grlića maternice treba napraviti ukoliko je prema procjeni ljekara to potrebno. Treba isključiti postojanje trudnoće te spolno prenosivih bolesti, a genitalne infekcije treba uspješno izliječiti. Žene se moraju upozoriti da ovaj lijek ne štiti od zaraze HIV-om niti od drugih spolno prenosivih bolesti (pogledati niže kod zdjeličnih infekcija). Treba odrediti položaj maternice, kao i veličinu njene unutrašnjosti. Pozicioniranje ovog lijeka u fundus maternice veoma je važno kako bi se osiguralo ravnomjerno izlaganje endometrija progestagenu, spriječilo izbacivanje te povećala djelotvornost. Stoga je važno pažljivo slijediti upute za umetanje. Tehnika umetanja Mirena intrauterinog umetka je drugačija od tehnika umetanja ostalih intrauterinih umetaka te zbog toga treba poseban naglasak staviti na uvježbavanje ispravne tehnike umetanja. Umetanje i uklanjanje mogu biti povezani sa boli i krvarenjem. Postupak može izazvati nesvjesticu vazovagalnom reakcijom ili konvulzije kod pacijentica koje boluju od epilepsije.

Ženu je potrebno ponovo pregledati 4 do 12 sedmica nakon umetanja ovog umetka, a nakon toga jedanput godišnje ili više puta, ukoliko je to klinički indicirano.

Sa HRT treba započeti samo ukoliko postmenopauzalni simptomi utječu na kvalitetu života. Pažljivu procjenu rizika i koristi treba provesti barem jedanput godišnje te sa HRT nastaviti dok korist prevladava nad rizicima takvog liječenja. Prije započinjanja HRT treba razmotriti kontraindikacije i upozorenja povezana sa estrogenskom komponentom liječenja.

Ovaj lijek nije pogodan kao postkoitalna kontracepcija.

Nepravilno i tačkasto krvarenje je često tokom prvih mjeseci terapije te se stoga preporučuje isključiti patologiju endometrija prije umetanja ovog umetka.

Ukoliko žena nastavi sa primjenom Mirena intrauterinog umetka umetnutog ranije za kontracepciju, u slučaju poremećaja krvarenja koji se pojavljuju nakon početka nadomjesnog liječenja estrogenom potrebno je isključiti patološke promjene endometrija.

Ukoliko se nepravilnosti u krvarenju razviju tokom produženog liječenja, moraju se preduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere.

#### Povremeno krvarenje i amenoreja

Kod žena reproduktivne dobi, povremeno krvarenje i/ili amenoreja se razvijaju postepeno kod približno 20% korisnica. Do kraja osme godine primjene Mirena intrauterinog umetka, povremeno krvarenje se pojavilo kod 26%, a amenoreja kod 34% korisnica Mirena intrauterinog umetka. Treba razmotriti mogućnost trudnoće ukoliko se menstruacija ne pojavi unutar šest sedmica od početka prethodne. Nije potrebno ponavljanje testa za trudnoću kod ispitanica sa amenorejom ukoliko nisu prisutni drugi znakovi trudnoće.

Kada se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji sa kontinuiranim estrogenskim nadomjesnim liječenjem, tokom prve godine postepeno kod većine žena dolazi do prestanka krvarenja.

### Infekcija zdjelice

Cijev za umetanje sprječava kontaminaciju Mirena intrauterinog umetka mikroorganizmima tokom umetanja te je kompletan sistem za umetanje osmišljen na način da smanji rizik od infekcije. Kod korisnica bakrenih intrauterinih umetaka, najveća učestalost infekcija zdjelice je unutar prvog mjeseca od umetanja te se kasnije smanjuje.

Poznati faktori rizika za upalne bolesti zdjelice su veći broj seksualnih partnera, česti spolni odnosi i mlada životna dob. Infekcija zdjelice može imati ozbiljne posljedice te može smanjiti plodnost i povećati rizik od nastanka ektopične trudnoće.

Kao i kod drugih ginekoloških ili hirurških postupaka, teška infekcija ili sepsa (uključujući streptokoknu sepsu streptokokom grupe A) mogu se pojaviti nakon umetanja intrauterinog umetka, iako je to izrazito rijetko.

Ukoliko se kod žena koje koriste ovaj lijek pojave simptomi i znakovi koji upućuju na infekciju zdjelice, mora se započeti odgovarajuća antibiotska terapija. Ovaj lijek se ne treba odstranjivati osim ukoliko se simptomi ne smire za 72 sata ili ukoliko žena želi odstraniti ovaj umetak. Umetak se mora odstraniti ukoliko žena ima rekurentne zdjelične infekcije ili infekcije endometrija, ili ukoliko je akutna infekcija teška ili ne pokazuje odgovor na liječenje unutar nekoliko dana.

Ukoliko postoje čak i blagi simptomi koji upućuju na infekciju, indiciran je bakteriološki pregled te se preporučuje nadziranje takve pacijentice.

### Izbacivanje umetka

U kliničkim ispitivanjima lijeka Mirena u indikaciji kontracepcije, učestalost izbacivanja bila je niska (< 4% od svih umetanja) te u istom rasponu kao ona zabilježena za druge intrauterine umetke i intrauterine sisteme. Simptomi djelimičnog ili potpunog izbacivanja lijeka Mirena mogu uključivati krvarenje ili bol. Ipak, ovaj umetak može biti izbačen iz maternične šupljine, a da žena to i ne primijeti, što dovodi do gubitka kontracepcijske zaštite. Budući da lijek Mirena smanjuje jačinu menstrualnog krvarenja, jačanje krvarenja može upućivati na izbacivanje umetka.

Rizik od izbacivanja je povećan kod:

- žena koje u anamnezi imaju obilno menstrualno krvarenje (uključujući žene koje imaju postavljen Mirena intrauterini umetak za liječenje obilnog menstrualnog krvarenja)
- žene koje u vrijeme umetanja imaju indeks tjelesne mase veći od normalnog: rizik se povećava postepeno sa povećanjem indeksa tjelesne mase.

Ženu treba savjetovati o mogućim znakovima izbacivanja te kako provjeriti niti za uklanjanje lijeka Mirena, te da se javi ljekaru ukoliko ne može napipati niti. Dok se ne potvrdi položaj lijeka Mirena treba se primjenjivati mehanička metoda kontracepcije (npr. prezervativ).

Djelomično izbacivanje može smanjiti učinkovitost lijeka Mirena.

Djelomično izbačen lijek Mirena treba ukloniti. Prilikom uklanjanja može se umetnuti novi umetak, uz uslov da je isključena trudnoća.

### Izgubljene niti

Ukoliko niti za odstranjivanje umetka nisu vidljive u grliću maternice na pregledima nakon umetanja, treba isključiti trudnoću. Moguće je da su niti uvučene u maternicu ili cervikalni kanal i mogu se ponovo pojaviti tokom slijedeće menstruacije. Ukoliko je trudnoća isključena, niti se obično mogu locirati nježnim pregledom sa odgovarajućim instrumentom. Ukoliko se ne mogu pronaći, mora se razmotriti mogućnost izbacivanja ili perforacije. Kako bi se odredio tačan položaj umetka, može se primijeniti dijagnosticanje ultrazvukom. Ukoliko ultrazvuk nije dostupan ili se ne uspije odrediti tačan položaj umetka, mogu se primijeniti rentgenske zrake kako bi se ovaj umetak locirao.

## Perforacija

Mogu se pojaviti perforacija ili penetracija tijela ili grlića maternice intrauterinim umetkom, najčešće tokom umetanja, iako može biti da se ne otkrije odmah već tek nakon nekog vremena te mogu smanjiti djelotvornost ovog umetka. To može biti povezano sa teškom boli i kontinuiranim krvarenjem. Takav umetak se mora što prije odstraniti; možda će biti potreban operativni zahvat.

U velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju kod korisnica intrauterinih umetaka (N=61448 žena), tokom jednogodišnjeg perioda posmatranja, incidenca perforacija je bila 1,3 (95% CI: 1,1-1,6) na 1000 umetanja u cijeloj kohorti ispitivanja; 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) na 1000 umetanja u kohorti sa umetkom Mirena intrauterini uložak i 1,1 (95% CI: 0,7-1,6) na 1000 umetanja u kohorti sa bakrenim intrauterinim umetcima.

Ispitivanje je pokazalo da su i dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 sedmica nakon poroda povezani sa povećanim rizikom od perforacije (vidjeti Tabelu 1). Oba faktora rizika bili su nezavisni od tipa umetnutog intrauterinog umetka.

Tabela 1: Incidenca perforacije na 1000 umetanja za cijelu ispitivanu kohortu posmatranu tokom 1 godine, uzimajući u obzir dojenje i vrijeme od poroda do umetanja (žene koje su rodile)

	Dojenje u vrijeme umetanja	Nedojenje u vrijeme umetanja
Umetanje ≤ 36 sedmica nakon poroda	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 umetanja)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 umetanja)
Umetanje > 36 sedmica nakon poroda	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 umetanja)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41910 umetanja)

Produženjem perioda posmatranja u podgrupi ovog ispitivanja na 5 godina (N=39009 žena sa umetnutim Mirena intrauterinim umetkom ili bakrenim intrauterinim umetkom; za 73% tih žena bila je dostupna informacija za svih 5 godina praćenja) incidenca perforacija otkrivenih u bilo koje vrijeme tokom cijelog 5-godišnjeg perioda bila je 2,0 (95% CI: 1,6-2,5) na 1000 umetanja. Dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 sedmica nakon poroda potvrđeni su kao faktori rizika također i u podgrupama praćenim 5 godina.

Rizik od perforacije može biti povećan kod žena sa fiksiranom maternicom u retroverziji.

Ponovni pregled nakon umetanja treba slijediti prethodno navedene smjernice u dijelu pod nazivom "Ljekarski pregled/savjetovanje" i može se prilagoditi kod žena sa faktorima rizika za perforaciju ukoliko je klinički indicirano.

## Rak dojke

Meta analiza 54 epidemiološka ispitivanja je zabilježila blagi porast relativnog rizika (RR = 1,24) od nastanka raka dojke dijagnosticiranog kod žena koje trenutno primjenjuju kombinovane oralne kontraceptive, uglavnom preparate estrogena i progestagena. Povećani rizik postepeno nestaje tokom perioda od 10 godina nakon prestanka primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva. Rak dojke je rijedak kod žena mlađih od 40 godina te je povećani broj dijagnosticiranja raka kod sadašnjih i donedavnih korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva mali u odnosu na sveopći rizik od nastanka raka dojke. Moguće je da je rizik od dijagnosticiranja raka dojke kod korisnica preparata koji sadrže samo progestagen sličan kao onaj povezan sa kombinovanim oralnim kontraceptivima. Ipak, za preparate koji sadrže samo progestagen dokaz se temelji na manjoj populaciji korisnica te je tako manje uvjerljiv nego onaj za kombinovane oralne kontraceptive.

### *Rizik za žene u postmenopauzi*

Rizik od raka dojke je povećan kod žena u postmenopauzi koje koriste sistemsku (npr. oralnu ili transdermalnu) hormonsku nadomjesnu terapiju (HRT). Rizik je veći kod kombinovanog liječenja estrogenima i progestagenima nego liječenja samo estrogenima. Za dodatne podatke treba konsultirati informacije o lijeku estrogenske komponente.

### Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi već imaju ektopičnu trudnoću, operaciju jajovoda ili infekcije zdjelice imaju veći rizik od nastanka ektopične trudnoće. Mogućnost pojave ektopične trudnoće je potrebno razmotriti u slučaju boli u donjem dijelu abdomena - posebno u vezi sa izostankom menstruacije ili kod žena sa amenorejom koje počnu krvariti. Apsolutni rizik za ektopičnu trudnoću kod žena koje imaju ovaj umetak nizak je zbog ukupne smanjene vjerovatnosti trudnoće u odnosu na žene koje ne koriste nikakvu kontracepciju. U velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju sa razdobljem promatranja od godine dana, učestalost ektopičnih trudnoća sa ovim umetkom bila je 0,02%. U kliničkim ispitivanjima apsolutna stopa ektopične trudnoće kod korisnica ovog lijeka bila je približno 0,1% na godinu u usporedbi sa stopom kod žena koje ne koriste kontracepciju gdje je 0,3-0,5% na godinu. Ipak, ukoliko žena zatrudni sa umetnutim Mirena intrauterinim umetkom, relativna vjerovatnost da je ta trudnoća ektopična je povećana.

### Nepravilna krvarenja

Kroz 3-6 mjeseci korištenja Mirena intrauterinog umetka dolazi do značajnog smanjenja gubitka krvi menstruacijom. Pojačano menstrualno krvarenje ili neočekivano krvarenje mogu biti znak izbacivanja umetka. Ukoliko obilno menstrualno krvarenje traje, ženu treba ponovo pregledati. Potrebno je napraviti ultrazvučni pregled maternice. Treba razmotriti i biopsiju endometrija.

#### *Rizik kod žena u predmenopauzi*

Prije umetanja ovog umetka preporučuje se isključiti patologiju endometrija jer se kod žena u predmenopauzi može pojaviti nepravilno krvarenje/tačkasto krvarenje kroz prve mjesecije liječenja.

#### *Rizik kod žena u postmenopauzi*

Ukoliko žena želi nastaviti koristiti prethodno umetnuti Mirena intrauterini umetak u indikaciji kontracepcije, treba isključiti patologiju endometrija ukoliko se pojave nepravilnosti u krvarenju nakon uvođenja estrogena u HRT. S obzirom da nepravilna krvarenja mogu prikriti simptome i znakove raka endometrija treba preduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere ukoliko se nepravilna krvarenja pojave u vrijeme produžene primjene.

#### *Kada je potrebno provjeriti da li je žena u reproduktivnoj dobi trudna:*

Ukoliko nakon 6 mjeseci od prethodne menstruacije nije došlo do krvarenja, treba razmotriti mogućnost trudnoće i isključiti izbacivanje umetka. Kod žena u amenoreji nije potrebno ponavljati test na trudnoću ukoliko nije indicirano drugim simptomima.

Ovaj lijek značajno smanjuje gubitak krvi menstruacijom kroz 3 do 6 mjeseci liječenja. Ukoliko u tom vremenskom razdoblju nije došlo do smanjenja krvarenja, treba razmotriti alternativnu terapiju.

### Ciste jajnika/Povećanje folikula

Kontracepcijski učinak ovog lijeka proizlazi uglavnom iz lokalnog djelovanja te su stoga ovulacijski ciklusi sa perforacijom folikula uobičajeni kod žena reproduktivne dobi. Ponekad je atrezija folikula odgođena te se folikulogeneza može nastaviti. Ovi povećani folikuli se ne mogu razlikovati klinički od cisti jajnika. Povećani folikuli su zabilježeni kod približno 12% žena koje koriste Mirena intrauterini umetak. Većina tih folikula je asimptomatska, iako neki mogu biti praćeni sa bolovima u zdjelici ili dispareunijom. U većini slučajeva povećani folikuli spontano nestanu tokom dva do tri mjeseca posmatranja. Ukoliko se to ne dogodi, preporučuje se kontinuirano praćenje ultrazvukom ili druge dijagnostičko-terapijske mjere. Rijetko može biti potrebna hirurška intervencija.

### Psihijatrijski poremećaji

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti poglavlje 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate ljekaru.

### Pedijatrijska populacija

Mirena intrauterini umetak nije indiciran za primjenu prije menarhe.

### Pomoćne supstance

T-sistem Mirena intrauterinog umetka sadrži barijev sulfat koji umetak čini vidljivim pri pregledu rentgenskim zrakama.

### Mjere opreza pri uklanjanju

Primjena prejake sile/oštrih instrumenata pri uklanjanju može izazvati lom proizvoda (vidjeti poglavlje 4.2). Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog umetka, proizvod treba pregledati kako bi se osiguralo da je u potpunosti uklonjen.

## **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Mogu se pojaviti interakcije sa lijekovima koji induciraju ili inhibiraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanjem ili smanjenjem klirensa spolnih hormona.

*Supstance koje povećavaju klirens levonorgestrela, npr:*

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin i moguće također okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin i preparati koji sadrže kantaron.

Utjecaj ovih lijekova na učinkovitost lijeka Mirena nije poznat, no vjeruje se da nema veliki značaj zbog lokalnog mehanizma djelovanja.

*Supstance sa promjenjivim učinkom na klirens levonorgestrela*

Kada se primjenjuju istovremeno sa spolnim hormonima, mnogi inhibitori HIV/HCV proteaza i inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti koncentracije progestina u plazmi.

*Supstance koje smanjuju klirens levonorgestrela (inhibitori enzima), npr:*

Jaki i umjereni inhibitori enzima CYP3A4, kao što su azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpruta mogu povećati koncentracije progestina u plazmi.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena lijeka Mirena u trudnoći ili ukoliko se sumnja na trudnoću je kontraindicirana (vidjeti poglavlje 4.3). Ukoliko žena zatrudni dok je Mirena intrauterini umetak u maternici, umetak je potrebno što prije ukloniti zbog toga što bilo koji intrauterini kontraceptiv ostavljen na mjestu djelovanja može povećati rizik od pobačaja ili prijevremenog poroda. Uklanjanje lijeka Mirena ili pregled maternice odgovarajućim instrumentom može također rezultirati spontanom pobačajem. Treba isključiti ektopičnu trudnoću.

Ukoliko žena želi nastaviti trudnoću, a umetak se ne može ukloniti, treba biti obaviještena o rizicima i mogućim posljedicama prijevremenog poroda za dijete. Tok takve trudnoće je potrebno pažljivo nadzirati. Ženu treba savjetovati da prijavi sve simptome koji ukazuju na komplikacije u trudnoći, kao što su grčevita bol u abdomenu sa vrućicom.

Uz to, ne može se isključiti povećani rizik od virilizirajućih učinaka na ženski fetus zbog intrauterine izloženosti levonorgestrelu. Zabilježeni su izolirani slučajevi maskulinizacije vanjskih genitalija ženskog fetusa nakon lokalne izloženosti levonorgestrelu tokom trudnoće sa umetnutim intrauterinim umetkom koji otpušta levonorgestrel.

### Dojenje

Dnevna doza levonorgestrela i koncentracije u krvi su niže sa ovim lijekom nego sa drugim hormonskim kontraceptivima, iako je levonorgestrel pronađen u mlijeku dojilja. Oko 0,1% levonorgestrela prelazi dojenčetu tokom dojenja. Ipak, nije vjerovatno da će postojati rizik za dijete sa dozom koja se otpušta iz



Mirena intrauterinog umetka kada je on umetnut u unutrašnjost maternice. Čini se da nema štetnog učinka na rast ili razvoj djeteta kada se ovaj umetak primjenjuje 6 sedmica nakon poroda. Metoda primjene samo progestagena ne utječe na kvalitetu ili kvantitetu mlijeka dojilja. Krvarenje iz maternice je zabilježeno u rijetkim slučajevima kod žena koje koriste ovaj umetak.

Dojenje za vrijeme umetanja intrauterinog umetka je rizični faktor za perforaciju uterusa (vidjeti poglavlje 4.4).

#### Plodnost

Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog umetka, plodnost kod žena se vraća u uobičajeno stanje (vidjeti poglavlje 5.1).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

### **4.8 Neželjeni efekti**

Neželjeni efekti su češći tokom prvih mjeseci nakon umetanja, i smanjuju se kako vrijeme prolazi. Uz neželjene efekte navedene u poglavlju 4.4, slijedeći neželjeni efekti su prijavljeni kod korisnica Mirena intrauterinog umetka.

#### Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česti neželjeni efekti ( $\geq 1/10$ ) uključuju krvarenje maternice/menstrualno krvarenje, tačkasto krvarenje, oligomenoreju, amenoreju i benigne ciste jajnika.

Kod žena reproduktivne dobi prosječni broj dana/mjeseci sa tačkastim krvarenjem se smanjuje postepeno od 9 na 4 dana tokom prvih 6 mjeseci primjene. Postotak žena sa produženim krvarenjem (više od 8 dana) se smanjuje sa 20% na 3% tokom prva 3 mjeseca primjene. U kliničkim ispitivanjima tokom prve godine primjene, kod 17% žena se pojavila amenoreja u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Do kraja osme godine primjene Mirena intrauterinog umetka, produženo krvarenje se pojavilo kod 3%, a nepravilno krvarenje kod 10% korisnica Mirena intrauterinog umetka; amenoreja se pojavila kod 34%, a povremeno krvarenje kod 26% korisnica Mirena intrauterinog umetka.

Kada se koristi u kombinaciji sa estrogenskim nadomjesnim liječenjem, većina peri- i postmenopauzalnih korisnica Mirena intrauterinog umetka je iskusila tačkasto i nepravilno krvarenje tokom prvih mjeseci liječenja. Nakon toga krvarenje se smanjilo i oko 40% korisnica nije imalo uopšte krvarenje tokom zadnja 3 mjeseca prve godine liječenja. Poremećaji krvarenja su bili učestaliji kod perimenopauzalnih korisnica u usporedbi sa postmenopauzalnim korisnicama.

Učestalost benignih cisti jajnika zavisi od primjenjene dijagnostičke metode, i u kliničkim ispitivanjima povećani folikuli su utvrđeni kod 12% ispitanica koje su primjenjivale Mirena intrauterini umetak. Većina folikula je bila asimptomatska i nestala je unutar 3 mjeseca.

Učestalosti neželjenih efekata prijavljenih za Mirena intrauterini umetak prikazane su u tabeli. Učestalosti su definisane na slijedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),

rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ),

vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2 prikazuje neželjene efekte prema MedDRA sistemsko organskoj klasifikaciji (MedDRA SOCs). Učestalosti su grube incidence događaja posmatranih u kliničkim ispitivanjima u indikacijama kontracepcija i idiopatska menoragija/obilno menstrualno krvarenje, koje je uključivalo 5091 žena i 13320 godina korištenja kod žena.

Neželjeni efekti u kliničkim ispitivanjima u indikaciji zaštita od hiperplazije endometrija tokom nadomjesne terapije estrogenom (uključujući 511 žena i 1218,9 godina korištenja kod žena) zabilježeni su u sličnim učestalostima, osim ukoliko nije označeno drugačije.

Tabela 2: Neželjeni efekti

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Cesto	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema					Preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju i angioedem
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje/ depresija Nervoza Smanjeni libido			
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Migrena		
Vaskularni poremećaji		Omaglica			
Poremećaji probavnog sistema		Bol u abdomenu Mučnina	Distenzija u abdomenu		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne	Alopecija Hirzutizam Pruritus Ekcem Kloazma/ hiperpigmentacija kože		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Benigne ciste jajnika Promjene u krvarenju, uključujući pojačano i smanjeno menstrualno krvarenje, tačkasto krvarenje, oligomenoreju i amenoreju	Bol u zdjelici Dismenoreja Vaginalni iscjedak Vulvovaginitis Napetost u dojkama Bol u dojkama Izbacivanje intrauterinog kontraceptivnog umetka	Perforacija maternice* Upalna bolest zdjelice Endometritis Cervicitis/ PAPA razmaz normalan, stepen II		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Edem		

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Pretrage		Porast tjelesne težine			Povišeni krvni pritisak

Upotrijebljen je najprikladniji MedDRA termin kako bi se opisala određena reakcija i sinonimi te povezana stanja.

\* Ova učestalost se temelji na velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju kod korisnica intrauterinih umetaka, a koje je pokazalo da su dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 sedmica nakon poroda nezavisni faktori rizika za nastanak perforacije (vidjeti poglavlje 4.4.). U kliničkim ispitivanjima sa Mirena intrauterinim umetkom koja su isključivala dojenje učestalost perforacije bila je "rijetka".

Zasebno kliničko ispitivanje sa 362 žene koje su primjenjivale Mirena intrauterini umetak duže od 5 godina pokazalo je dosljedan profil neželjenih efekata od šeste do osme godine primjene.

#### Opis odabranih neželjenih efekata

##### Infekcije i infestacije

Prijavljeni su slučajevi sepse (uključujući streptokoknu sepsu streptokokom grupe A) nakon umetanja intrauterinih umetaka (vidjeti poglavlje 4.4).

##### Trudnoća, puerperij i perinatalna stanja

Kada žena ostane trudna sa lijekom Mirena intrauterini umetak *in situ*, relativni rizik od nastanka ektopične trudnoće je povećan (vidjeti poglavlje 4.4).

##### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Partner može osjetiti niti za uklanjanje tokom spolnog odnosa.

Prijavljeni su slučajevi raka dojke (učestalost nepoznata, vidjeti poglavlje 4.4).

##### Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Slijedeći neželjeni efekti su zabilježeni pri umetanju ili uklanjanju Mirena intrauterinog umetka: bol pri umetanju/uklanjanju, krvarenje pri umetanju/uklanjanju, vazovagalne reakcije praćene vrtoglavicom i nesvjesticom povezane sa umetanjem. Umetanje/uklanjanje može izazvati napad kod pacijentica sa epilepsijom.

##### Pedijatrijska populacija

Mirena intrauterini umetak nije indiciran za primjenu prije menarhe.

##### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva

Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Nema iskustava.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Kontraceptivi za lokalnu primjenu; intrauterini kontraceptivi  
ATC kod: G02BA03

##### Mehanizam djelovanja

Levonorgestrel je progestagen sa antiestrogenskom aktivnošću koji se koristi u ginekologiji u različite svrhe: kao progestagenska komponenta u oralnoj kontracepciji i hormonskom nadomjesnom liječenju, ili kao kontraceptiv u tabletama progestagena i potkožnim implantatima. Levonorgestrel je moguće primijeniti i u unutrašnjosti maternice koristeći intrauterini umetak koji postepeno oslobađa aktivnu supstancu. Na taj način moguće je lokalno, u ciljni organ, primijeniti veoma niske doze aktivne supstance.

##### Farmakodinamički učinci

Ovaj lijek ima uglavnom lokalna progestagenska djelovanja u unutrašnjosti maternice. Visoke koncentracije levonorgestrela u endometriju inhibiraju nastanak endometrijskih estrogenskih i progesteronskih receptora, i time čine endometrij neosjetljivim na cirkulirajući estradiol te je vidljiv jak antiproliferativni učinak. Tokom upotrebe ovog lijeka zabilježene su morfološke promjene endometrija i slaba lokalna reakcija organizma na strano tijelo. Veća gustoća cervikalne sluzi sprječava prolazak spermija kroz cervikalni kanal. Lokalni uslovi maternice i jajovoda inhibiraju pokretljivost i funkciju spermija, sprječavajući oplodnju. Kod nekih žena ovulacija je inhibirana.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva je proučavana u 5 većih kliničkih ispitivanja na 3330 žena koje ga koriste. U kliničkom ispitivanju sa 362 žene koje su primjenjivale Mirena intrauterini umetak ispitivana je njegova kontracepcijska djelotvornost nakon pete godine primjene, sa 221 ženom koje su dovršile ispitivanje u osmoj godini primjene. Tokom šeste do osme godine primjene, Pearl Indeks je bio 0,28 [95% CI (0,03; 1,00)]. Kontracepcijska učinkovitost je sumirana u Tabeli 3.

Tabela 3: Ukupna stopa neuspjeha (%) i Pearl Indeks

Godina	Ukupna stopa neuspjeha (%)* (95% CI)	Pearl Indeks (95% CI)
<b>Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva između prve i pete godine</b> (N = 3330, podaci prikupljeni u ispitivanjima djelotvornosti ovog lijeka kao kontraceptiva do 5 godina)		
Prva godina	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Između prve i pete godine	0,71 (0,37; 1,33)	
<b>Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva između šeste i osme godine</b> (N = 362, produženo ispitivanje sa lijekom Mirena)		
Šesta godina	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Sedma godina		0,40 (0,01; 2,25)
Osmo godina		0,00 (0,00; 1,90)
Između šeste i osme godine	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

\* Kaplan Meierova metoda

Stope neuspjeha također obuhvataju i trudnoće izazvane neuočenim izbacivanjima intrauterinog umetka i perforacije. Sličan kontraceptivni učinak je zabilježen i u opširnim postmarketinškim ispitivanjima koja su obuhvatila više od 17000 žena koje koriste Mirena intrauterini umetak. Kako korištenje ovog lijeka ne zahtijeva dnevni unos, odnosno saradnju korisnika, stope trudnoća u "redovitim uslovima" su slične onima opaženim u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Korištenje ovog lijeka ne utječe na tok kasnije plodnosti. Oko 80% žena koje su željele ostati trudne, začele su unutar 12 mjeseci od uklanjanja intrauterinog umetka.

Uzorak menstrualnog krvarenja je posljedica direktnog djelovanja levonorgestrela na endometrij, a ne ciklusa jajnika. Nema razlika u razvoju folikula, ovulaciji ili proizvodnji estradiola i progesterona kod žena sa različitim uzorcima menstrualnog krvarenja. U procesu inaktivacije proliferacije endometrija moguća je pojava pojačanog tačkastog krvarenja kroz prve mjesece primjene. Nakon toga, jaka supresija endometrija za vrijeme korištenja ovog lijeka izaziva smanjenje menstrualnog krvarenja u pogledu volumena i trajanja. Oskudno krvarenje često prelazi u oligomenoreju ili amenoreju. Čak i kada su korisnice u amenoreji, funkcija jajnika je normalna, a razine estradiola su očuvane.

Ovaj lijek se uspješno koristi u liječenju idiopatske menoragije. Kod žena sa idiopatskom menoragijom gubitak krvi menstruacijom je smanjen za 88% nakon 3 mjeseca. Menoragija izazvana submukoznim fibroidima može slabije reagovati na terapiju. Oskudnije krvarenje povećava koncentraciju hemoglobina u krvi. Mirena intrauterini umetak također pomaže i kod simptoma dismenoreje.

Djelotvornost ovog lijeka u sprječavanju hiperplazije endometrija tokom kontinuirane terapije estrogenom pokazala se jednako nezavisnom od toga da li se estrogen primjenjuje kroz usta ili kroz kožu. Opažena stopa hiperplazije na terapiji isključivo estrogenom iznosi do 20%. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 634 korisnice lijeka Mirena intrauterini umetak u perimenopauzi ili postmenopauzi, kroz period opservacije do 4 godine nije zabilježena hiperplazija endometrija.

#### Uzorci krvarenja

Različite promjene u krvarenju (učestalo, produženo ili pojačano, tačkasto, oligomenoreja, amenoreja) događaju se kod svih korisnica Mirena intrauterinog umetka. Kod žena u reproduktivnoj dobi broj dana tačkastog krvarenja u mjesecu smanjuje se sa 9 na 4 kroz prvih 6 mjeseci primjene. Postotak žena sa produženim krvarenjem (više od 8 dana) se smanjuje sa 20% na 3% kroz prva 3 mjeseca primjene. U kliničkim ispitivanjima 17% žena je ušlo u amenoreju kroz 3 mjeseca u prvoj godini primjene.

Kada se koristi u indikaciji hormonskog nadomjesnog liječenja u kombinaciji sa estrogenom, korisnice ovog lijeka u perimenopauzi mogu imati tačkasta i nepravilna krvarenja kroz prve mjesece liječenja. Krvarenje se smanjuje kroz prvu godinu te 30-60% korisnica uopšte ne krvari.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Aktivna supstanca ovog lijeka je levonorgestrel. Levonorgestrel se direktno otpušta u materničnu šupljinu. Procijenjena *in vivo* brzina otpuštanja u različitim vremenskim tačkama navedena je u Tabeli 4.

Tabela 4: Procijenjena *in vivo* brzina otpuštanja levonorgestrela iz lijeka Mirena

Vrijeme	Procijenjena <i>in vivo</i> brzina otpuštanja (mikrograma/24 sata)
24 dana nakon umetanja	21
60 dana nakon umetanja	21
1 godina nakon umetanja	19
3 godine nakon umetanja	14
5 godina nakon umetanja	11
8 godina nakon umetanja	7
Prosjeak tokom prve godine	20

Prosjek tokom tri godine	18
Prosjek tokom 5 godina	15
Prosjek tokom 8 godina	13

### Apsorpcija

Nakon insercije Mirena intrauterinog umetka, levonorgestrel se otpušta u materničnu šupljinu bez odgađanja, što se temelji na mjerenjima koncentracije seruma. Više od 90% otpuštenog levonorgestrela je sistemski raspoloživo.

Nakon umetanja ovog intrauterinog umetka, levonorgestrel je mjerljiv u serumu/plazmi nakon sat vremena. Maksimalna koncentracija se postiže unutar 2 sedmice nakon umetanja i iznosi oko 180 ng/l (CV 38,3%). U skladu sa opadajućom brzinom otpuštanja, kod žena reproduktivne dobi tjelesne mase iznad 55 kg, geometrijska sredina levonorgestrela u serumu/plazmi neprekidno pada, kao što je prikazano u Tabeli 5.

Tabela 5: Totalne koncentracije levonorgestrela u plazmi

Vrijeme nakon umetanja	Totalna koncentracija levonorgestrela u plazmi [ng/l] (geometrijski CV%)
24 dana	175 (37,6)
2 mjeseca	169 (37,1)
1 godina	159 (37,4)
3 godine	139 (37,8)
5 godina	123 (38,2)
8 godina	100 (39,9)

Visoka koncentracija lijeka u materničnoj šupljini stvara visoki koncentracijski gradijent kroz endometrij prema miometriju (gradijent endometrij prema miometriju > 100 puta) te prema niskoj koncentraciji levonorgestrela u serumu (gradijent endometrija prema serumu > 1000 puta).

### Distribucija

Levonorgestrel se nespecifično veže na serumski albumin te specifično na globulin koji veže spolne hormone (SHBG - eng. *sex hormone binding globulin*). Manje od 2% cirkulirajućeg levonorgestrela je prisutno u obliku slobodnog steroida. Levonorgestrel se visokim afinitetom veže na SHBG. U skladu sa tim, promjene u koncentraciji SHBG-a u serumu rezultiraju sa povećanjem (pri većim koncentracijama SHBG-a) ili smanjenjem (pri nižim koncentracijama SHBG-a) ukupne koncentracije levonorgestrela u serumu. Koncentracija SHBG-a opada u prosjeku 20% tokom prva 2 mjeseca nakon početka primjene Mirena intrauterinog umetka i ostaje stabilna nakon toga, povećavajući se tek neznatno do kraja osme godine primjene.

Srednji prividni volumen distribucije levonorgestrela je oko 106 litara.

Tjelesna masa i koncentracija SHBG-a u serumu utječu na sistemsku bioraspoloživost levonorgestrela, npr., mala tjelesna masa i/ili visoka razina SHBG-a povećavaju koncentraciju levonorgestrela. Kod žena reproduktivne dobi sa malom tjelesnom masom (37 do 55 kg), medijan koncentracije levonorgestrela u serumu je oko 1,5 puta veći.

Kod žena u postmenopauzi koje koriste ovaj lijek u kombinaciji sa neoralnim estrogenim liječenjem, medijan koncentracije levonorgestrela u serumu opada sa 257 pg/ml (interkvartilni raspon: 186 pg/ml do 326 pg/ml) u 12 mjeseci na 149 pg/ml (122 pg/ml do 180 pg/ml) u 60 mjeseci. Kada se ovaj lijek koristi sa oralnim estrogenim liječenjem, medijan koncentracije levonorgestrela u serumu u 12 mjeseci raste na oko 478 pg/ml (interkvartilni raspon: 341 pg/ml do 655 pg/ml) zbog indukcije SHBG-a oralnim estrogenim liječenjem.

### Biotransformacija

Levonorgestrel se ekstenzivno metabolizira. Najvažniji metabolički putevi su redukcija  $\Delta 4$ -3-okso grupe i hidrosilacija na pozicijama  $2\alpha$ ,  $1\beta$  i  $16\beta$ , nakon čega slijedi konjugacija. CYP3A4 je glavni enzim uključen

u oksidativni metabolizam levonorgestrela. Dostupni *in vitro* podaci ukazuju da reakcije biotransformacije posredovane CYP enzimom mogu biti od manjeg značaja za levonorgestrel u poređenju sa redukcijom i konjugacijom.

#### Eliminacija

Ukupni klirens levonorgestrela iz plazme je oko 1,0 ml/min/kg. Samo količine u tragovima levonorgestrela se izlučuju u nepromijenjenom obliku. Metaboliti se izlučuju stolicom i urinom u odnosu izlučivanja oko 1:1. Poluvrijeme izlučivanja, uglavnom određeno metabolitima, je oko 1 dan.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika levonorgestrela zavisi od koncentracije SHBG-a na kojeg utječu estrogeni i androgeni. Smanjenje koncentracije SHBG-a dovodi do smanjenja ukupne koncentracije levonorgestrela u serumu što ukazuje na nelinearnu farmakokinetiku levonorgestrela vezano uz vrijeme. Na temelju uglavnom lokalnog djelovanja ovog lijeka ne očekuje se utjecaj na njegovu učinkovitost.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Procjene nekliničke sigurnosti na temelju ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, farmakokinetike, toksičnog, genotoksičnog i karcinogenog potencijala levonorgestrela nisu otkrile poseban rizik za ljude. Levonorgestrel je dobro poznat progestagen sa antiestrogenskom aktivnošću. Podaci o sigurnosti nakon sistemske primjene dobro su dokumentovani. Ispitivanje na majmunima sa intrauterinim oslobađanjem levonorgestrela tokom 9 do 12 mjeseci potvrdilo je lokalno farmakološko djelovanje sa dobrom lokalnom podnošljivošću i bez znakova sistemske toksičnosti. Kod zečeva nakon intrauterine primjene levonorgestrela nije zapažena embriotoksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

polidimetilsiloksan elastomer  
koloidni bezvodni silicijev dioksid  
polietilen  
barijev sulfat  
željezo oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja spremnika**

Pakovanje sadrži jedan sterilan intrauterini umetak sa postepenim oslobađanjem aktivne supstance sa integriranim aplikatorom u termički oblikovanom PETG/PE blisteru sa odvojivim pokrovom, u kutiji.

### **6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Mirena intrauterini umetak se nalazi u sterilnom pakovanju, koje ne treba otvarati sve do umetanja. Otvorenim umetkom treba rukovati uz aseptičke mjere opreza. Ukoliko se rub sterilne vrećice ošteti, proizvod treba ukloniti. Posebne upute za umetanje se nalaze u pakovanju. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal je potrebno zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Izdaje se na ljekarski recept.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:**

**(administrativno sjedište)**

Bayer Aktiengesellschaft  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen, Njemačka

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:**

**(mjesto puštanja lijeka u promet)**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku, Finska

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:**

**(mjesto puštanja lijeka u promet)**

Bayer farmacevtska družba d.o.o.  
Bravničarjeva ulica 13  
1000 Ljubljana, Slovenija

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o. Sarajevo  
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Mirena 20 mikrograma/24 sata intrauterini umetak:  
04-07.3-2-5432/22 od 28.09.2023.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar 2023.