

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mirena

20 mikrogramov/24 hodín intrauterinný inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý intrauterinný inzert obsahuje 52 mg levonorgestrelu. Začiatková rýchlosť uvoľňovania je 20 µg/24 hodín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intrauterinný inzert.

Levonorgestrelový intrauterinný inzert sa skladá z bieleho až takmer bieleho jadra s liečivom pokrytého nepriehľadnou membránou, ktoré je umiestnené na vertikálnej časti telieska v tvare T. Biele teliesko v tvare T má na jednom konci vertikálnej časti slučku a na druhom konci dve horizontálne ramienka. Na slučke sú pripojené hnedé vlákna na odstránenie inzertu. Rám Mireny v tvare písmena T obsahuje síran bárnatý, ktorý ho robí viditeľným pri RTG vyšetrení. Vertikálna časť intrauterinného inzertu je umiestnená v zavádzacej trubičke na konci zavádzača. Intrauterinný inzert a zavádzač neobsahujú viditeľné nečistoty.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoncepcia.

Idiopatická menorágia.

Ochrana endometria pred hyperpláziou počas hormonálnej substitučnej liečby estrogénmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Mirena sa zavádza do dutiny maternice a je účinná 5 rokov.

Začiatková rýchlosť uvoľňovania *in vivo* je približne 20 µg/24 hodín a je znížená približne na 18 µg/24 hodín po uplynutí jedného roku a po uplynutí piatich rokov poklesne na 10 µg/24 hodín. V priebehu piatich rokov je priemerná rýchlosť uvoľňovania levonorgestrelu asi 15 µg/24 hodín.

U žien, ktoré užívajú hormonálnu substitučnú liečbu sa Mirena môže použiť v kombinácii s perorálnymi alebo transdermálnymi liekmi bez gestagénov.

Ak sa Mirena zavádza podľa pokynov na zavedenie (pozri osobitný dokument „Mirena - Návod na zavedenie“), miera zlyhaní je približne 0,2 % ročne a kumulatívna miera zlyhaní je približne 0,7 % za 5 rokov.

- **Zavedenie a odstránenie/výmena**

U žien vo fertilnom veku sa Mirena zavedie do dutiny maternice do siedmich dní od začiatku menštruácie. Mirenu možno nahradiť novým inzertom kedykoľvek počas cyklu. Inzert možno tiež zaviesť okamžite po potrate v prvom trimestri.

Po pôrode sa musí zavedenie odložiť, až kým nie je maternica úplne zavínutá, no nie pred ukončením šestonedelia. Ak je zavínutie významne spomalené, treba zvážiť odloženie zavedenia až o 12 týždňov po pôrode. V prípade komplikácie pri zavedení a/alebo nezvyčajnej bolesti či krvácania počas alebo po zavedení sa má zvážiť možnosť perforácie a majú sa prijať vhodné kroky, ako je fyzikálne vyšetrenie a ultrazvuk. Samotné lekárske vyšetrenie (vrátane kontroly vlákien) nemusí byť na vylúčenie čiastočnej perforácie maternice postačujúce.

Dôrazne sa odporúča sa, aby Mirenu zavádzali iba lekári, ktorí majú skúsenosti so zavádzaním Mireny, a/alebo ktorí absolvovali dostatočné školenie o postupe zavádzania Mireny.

Pri použití na ochranu endometria počas estrogénovej substitučnej terapie sa môže Mirena u nemenštruujúcich žien zaviesť kedykoľvek, v ostatných prípadoch počas posledných dní menštruačného krvácania alebo krvácania z vysadenia.

Mirena sa odstraňuje jemným ťahom vlákien lekáskymi kliešťami. Ak nie sú vlákna viditeľné a inzert sa nachádza v dutine maternice, možno ho odstáť pomocou úzkeho peánu. Toto si môže vyžadovať dilatáciu kanála krčka maternice alebo iný chirurgický zákrok.

Inzert sa musí odstrániť po piatich rokoch. Ak si pacientka želá túto metódu antikoncepcie používať aj naďalej, môže sa súčasne zaviesť nový inzert.

Ak si pacientka neželá otehotnieť, odstránenie inzertu sa má u fertilných žien vykonať počas siedmich dní od začiatku menštruácie za predpokladu, že pacientka má pravidelnú menštruáciu. Ak sa inzert odstráni v inom čase počas cyklu alebo pacientka nemá pravidelnú menštruáciu a mala počas predchádzajúceho týždňa pohlavný styk, potom je u nej riziko otehotnenia. Na zabezpečenie kontinuálnej antikoncepcie sa má okamžite vložiť nový systém alebo sa má použiť alternatívna metóda antikoncepcie.

Po odstránení Mireny, sa má skontrolovať, či je inzert intaktný. Počas problematických odstraňovaní sa hlásili jednotlivé prípady zasunutých horizontálnych ramienok do cylindra s hormónom a ich ukrytie vo vnútri cylindra. Táto situácia si nevyžaduje ďalší zásah, pokiaľ je kompletnosť intrauterinného inzertu potvrdená. Zhrubnuté zakončenia horizontálnych ramienok zvyčajne zabraňujú úplnému uvoľneniu cylindra z telieska T.

- **Pokyny na použitie a zaobchádzanie**

Mirena sa dodáva v sterilnom obale, ktorý sa smie otvoriť len bezprostredne pred zavádzaním. S vybaleným inzertom sa musí zaobchádzať za aseptických podmienok. Ak je zvar sterilného obalu porušený, inzert sa nesmie použiť.

Osobité skupiny pacientok

Pediatrická populácia

Používanie Mireny pred menarché nie je indikované.

Staršie pacientky

Mirena sa neskúmala u žien starších ako 65 rokov.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Mirena sa neskúmala u žien s akútnym ochorením pečene alebo nádorom pečene (pozri časť 4.3)

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Mirena sa neskúmala u žien s poruchou funkcie obličiek.

4.3 Kontraindikácie

- Známa alebo predpokladaná gravidita.
- Nádory závislé od gestagénu, napr. rakovina prsníka.
- Súčasné alebo opakujúce sa zápalové ochorenie panvy.
- Cervicitída.
- Infekcie dolnej časti genitálneho traktu.
- Popôrodná endometritída.
- Infikovaný potrat v priebehu posledných troch mesiacov.
- Stav spojený so zvýšenou náchylnosťou na infekcie.
- Cervikálna dysplázia.
- Zhubný nádor maternice alebo krčku maternice.
- Diagnosticky neobjasnené abnormálne krvácanie z maternice.
- Vrodené alebo získané anomálie maternice vrátane fibroidov, ak deformujú dutinu maternice.
- Akútne ochorenie pečene alebo nádor pečene.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie Mireny s estrogénom pri hormonálnej substitučnej liečbe (HRT).

Ak sa použije Mirena spolu s estrogénom pri substitučnej hormonálnej liečbe, vzťahujú sa na ňu dodatočné údaje v informácii o bezpečnosti estrogénu, ktoré treba dodržiavať.

Ak existujú nasledovné stavy alebo ak sa tieto stavy objavajú po prvý raz, po konzultácii so špecialistom sa Mirena môže použiť s opatnosťou alebo sa musí zvážiť jej odstránenie:

- migréna, fokálna migréna s asymetrickou stratou zorného poľa alebo iné symptómy indikujúce prechodnú cerebrálnu ischémiu,
- nezvyčajne silné bolesti hlavy,
- žltáčka,
- výrazné zvýšenie krvného tlaku,
- závažné arteriálne ochorenie, ako je mozgová mŕtvica alebo infarkt myokardu,
- akútna venózna tromboembólia.

Mirena sa má použiť s opatnosťou u žien, ktoré majú vrodené srdcové ochorenie alebo ochorenie srdcových chlopní s rizikom infekčnej endokarditídy.

Nízka dávka levonorgestrelu môže ovplyvniť znášanlivosť glukózy a u diabetických pacientok, ktoré používajú Mirenu, sa má sledovať koncentrácia glukózy v krvi. Vo všeobecnosti sa však nevyžaduje zmeniť terapeutický režim u diabetických pacientok, ktoré používajú Mirenu.

Nepravidelné krvácanie môže skrývať niektoré príznaky a prejavy polypov alebo karcinómu endometria. V týchto prípadoch sa musia zvážiť diagnostické opatrenia.

Mirena nie je metódou prvej voľby u postmenopauzálnych žien s pokročilou atrofiou maternice.

- Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred zavedením musí byť pacientka informovaná o účinnosti, rizikách, vrátane príznakov a prejavov týchto rizík, ako sú opísané v písomnej informácii pre používateľku, a nežiaducich účinkoch Mireny. Má sa vykonať lekárske vyšetrenie vrátane vyšetrenia panvy a vyšetrenia prsníkov. V prípade potreby sa má podľa vyhodnotenia lekára vykonať ster z krčka maternice. Musí sa vylúčiť gravidita a choroby prenosné pohlavným stykom a musia byť úspešne vyliečené pohlavné infekcie. Ďalej je potrebné určiť polohu maternice a veľkosť dutiny maternice. Mimoriadne dôležité je umiestnenie Mireny na dne maternice s cieľom zabezpečiť rovnomerné pôsobenie gestagénu na endometrium, zamedziť vypudeniu Mireny a maximalizovať jej účinnosť. Preto je potrebné dôsledne dodržiavať pokyny na zavedenie. Keďže sa technika zavádzania líši od techník zavádzania iných intrauterinných teliesok, na nácvik správnej techniky zavedenia sa musí klásť zvláštny dôraz. Zavedenie a odstránenie sa môže spájať s určitou bolesťou a krvácaním. Postup môže vyvolať vazovagálnu reakciu, ako sú mdloby alebo u epileptických pacientok záchvat.

Pacientky majú byť opätovne vyšetrené 4 až 12 týždňov po zavedení a následne vždy jedenkrát ročne alebo častejšie, ak je vyšetrenie klinicky indikované.

Mirena nie je vhodná na použitie ako postkoitálna antikoncepcia.

Keďže počas prvých mesiacov liečby je bežné nepravidelné krvácanie/špinenie, odporúča sa pred zavedením Mireny vylúčiť endometriálnu patológiu. Keď žena pokračuje v používaní Mireny, ktorá bola zavedená v minulosti z dôvodu antikoncepcie, po začatí estrogénovej substitučnej terapie sa v prípade objavenia porúch krvácania musí znovu vylúčiť endometriálna patológia. Ak sa nepravidelnosti v krvácaní objavia počas dlhodobej liečby, musia sa opäť vykonať príslušné diagnostické opatrenia.

- Oligomenorea/amenorea

U žien vo fertilnom veku sa asi u 20 % používateľiek postupne vyvinie oligomenorea a/alebo amenorea. Ak sa menštruácia nedostaví počas 6 týždňov od začiatku predchádzajúcej menštruácie, má sa zvážiť, či nedošlo k otehotneniu. Ak o gravidite nesvedčia ďalšie prejavy, opakovanie tehotenského testu nie je u pacientok s amenoreou potrebné.

Ak sa Mirena používa v kombinácii s kontinuálnou estrogénovou substitučnou terapiou, u väčšiny žien sa prestane objavovať krvácanie počas prvého roku.

- Infekcia panvy

Zavádzacia trubička chráni Mirenu počas zavádzania pred kontamináciou mikroorganizmami a zavádzač Mireny bol navrhnutý na minimalizáciu rizika infekcií. U používateľiek medených intrauterinných teliesok sa najvyššie percento infekcií panvy objavuje počas prvého mesiaca po zavedení a neskôr sa znižuje. Niektoré štúdie naznačujú, že miera infekcie panvy je menšia u používateľiek Mireny, než u žien s intrauterinnými telieskami uvoľňujúcimi meď. Znáмым rizikovým faktorom zápalového ochorenia panvy je sexuálna promiskuita. Infekcia panvy môže mať vážne následky, môže poškodiť fertilitu a zvýšiť riziko mimomaternicovej gravidity.

Rovnako ako u iných gynekologických alebo chirurgických zákrokov sa môže po zavedení IUD (intrauterinného telieska) objaviť, hoci mimoriadne zriedkavo, závažná infekcia alebo sepsa (vrátane sepsy, spôsobenej streptokokmi skupiny A). Ak sa u pacientky opätovne objavuje endometritída alebo zápalové ochorenie panvy alebo ak je akútna infekcia závažná alebo v priebehu niekoľkých dní nereaguje na liečbu, musí sa Mirena odstrániť.

Indikujú sa bakteriologické vyšetrenia a odporúča sa sledovanie, dokonca aj pri miernych symptómoch naznačujúcich infekcie.

- Vypudenie inzertu

Symptómy čiastočného alebo úplného vypudenia akéhokoľvek intrauterinného telieska môžu zahŕňať krvácanie alebo bolesť. Inzert však môže byť z maternicovej dutiny vypudený bez toho, že by si to žena všimla, čo vedie k strate antikoncepcnej ochrany. Aj čiastočné vypudenie môže znížiť účinnosť Mireny. Keďže Mirena znižuje intenzitu menštruačného krvácania, môže zvýšenie menštruačného krvácania nasvedčovať vypudeniu.

Mirena, ktorá sa nenachádza v správnej polohe, sa musí vybrať. Súčasne sa môže nahradiť novým inzertom.

Ženy majú byť poučené, ako kontrolovať vlákna Mireny.

- Perforácia

Aj keď nemusí byť ihneď spozorovaná, najčastejšie môže perforácia alebo penetrácia tela alebo krčka maternice intrauterinnou antikoncepciou nastať počas zavedenia, čím sa môže znížiť účinnosť Mireny. Takýto inzert sa musí odstrániť a môže byť potrebný chirurgický zákrok.

Vo veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenčnej kohortovej štúdii, ktorá sa uskutočnila na používateľkách IUD (N=61 448 žien), s obdobím sledovania 1 rok, bola incidencia perforácií na 1000 zavedení pre celú kohortu štúdie 1,3 (95% interval spoľahlivosti, 1,1 - 1,6), na 1000 zavedení pre kohortu Mireny 1,4 (95% interval spoľahlivosti, 1,1 - 1,8) a na 1000 zavedení pre kohortu medených IUD 1,1 (95% interval spoľahlivosti, 0,7 - 1,6).

Štúdia preukázala, že dojčenie v čase zavedenia a zavedenie do 36 týždňov od pôrodu sa spája so zvýšeným rizikom perforácie (pozri tabuľku 1). Obe rizikové faktory boli nezávislé od typu použitého IUD.

Tabuľka 1: Incidencia perforácií na 1 000 zavedení pre celú kohortu štúdie, sledovanej počas 1 roka, rozčlenená podľa dojčenia a obdobia uplynutého od pôrodu v čase zavedenia (ženy po pôrode)

	Dojčenie prebiehajúce v čase zavedenia	Dojčenie ukončené v čase zavedenia
Zavedenie ≤ 36 týždňov od pôrodu	5,6 (95% IS: 3,9-7,9, n=6047 zavedení)	1,7 (95% IS: 0,8-3,1, n=5927 zavedení)
Zavedenie > 36 týždňov od pôrodu	1,6 (95% IS: 0,0-9,1, n=608 zavedení)	0,7 (95% IS: 0,5-1,1, n=41 910 zavedení)

Po predĺžení obdobia sledovania na 5 rokov v podskupine tejto štúdie (N = 39 009 žien, ktorým bola zavedená Mirena alebo medené IUD, 73 % týchto žien malo informácie dostupné počas celých 5 rokov sledovania) bol zistený výskyt perforácie kedykoľvek počas celého 5-ročného obdobia 2,0 (95 % IS: 1,6 - 2,5) na 1000 zavedení. Dojčenie v čase zavedenia a zavedenie do 36 týždňov po pôrode boli potvrdené ako rizikové faktory aj v podskupine, ktorá bola sledovaná 5 rokov.

Riziko vzniku perforácie môže byť vyššie u žien s fixovanou retroverziou maternice.

Kontrolné vyšetrenie po zavedení sa má vykonať v súlade s odporúčaniami uvedenými v časti „Lekárske vyšetrenie / konzultácia“, ktoré sa v prípade klinickej indikácie u žien s rizikovými faktormi pre perforáciu môžu upraviť.

- Karcinóm prsníka

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR=1,24$) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú kombinovanú perorálnu antikoncepciu, najmä pri užívaní liekov s obsahom estrogénu a gestagénu. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Riziko vzniku rakoviny prsníka diagnostikovanej u žien, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu so samotným gestagénom je pravdepodobne rovnakého stupňa ako riziko súvisiace s kombinovanou perorálnou antikoncepciou. Dôkazy pre lieky so samotným gestagénom sa však zakladajú na oveľa menšej populácii používateľiek, a sú preto menej presvedčivé ako pre kombinovanú perorálnu antikoncepciu.

Dostupné údaje ukazujú, že Mirena nezvyšuje riziko rakoviny prsníka u premenopauzálnych žien mladších ako 50 rokov.

U žien po menopauze, ktoré užívajú systémovú (t.j. perorálnu alebo transdermálnu) substitučnú hormonálnu liečbu je riziko rakoviny prsníka zvýšené. Riziko je vyššie pri kombinovanej HRT estrogén - gestagén než pri HRT so samotným gestagénom. Treba tiež vziať do úvahy doplnkové informácie, uvedené v odbornej informácii o estrogénovej zložke liečby.

- Mimomaternicová gravidita

Ženy s anamnézou mimomaternicovej gravidity, chirurgického zákroku na vajcovodoch, alebo po infekcii panvových orgánov majú zvýšené riziko mimomaternicovej gravidity. Možnosť výskytu mimomaternicovej gravidity je potrebné zvážiť v prípade bolesti v hypogastriu, hlavne v súvislosti s vynechaním menštruácie, alebo ak žena s amenoreou začne krváčať.

Absolútne riziko mimomaternicovej gravidity pri používaní Mireny je nízke vzhľadom na celkový pokles pravdepodobnosti gravidity u používateľiek Mireny v porovnaní s nepoužívateľkami akejkoľvek antikoncepcie. Vo veľkej, prospektívnej, komparatívnej, neintervenčnej kohortovej štúdii s obdobím sledovania 1 rok bol výskyt mimomaternicovej gravidity pri zavedenej Mirene 0,02 %.

V klinických skúšaní bol celkový výskyt mimomaternicového tehotenstva pri zavedenej Mirene približne 0,1% za rok, v porovnaní s 0,3-0,5 % za rok u žien, ktoré nepoužívali žiadnu antikoncepciu. Ak však otehotnie žena s Mirenou *in situ*, relatívna pravdepodobnosť mimomaternicovej gravidity je zvýšená.

- Stratené vlákna

Ak počas kontrolných vyšetrení nie sú na krčku maternice viditeľné vlákna, ktoré slúžia na odstránenie inzertu, musí sa vylúčiť gravidita. Vlákna mohli byť vtiahnuté do maternice alebo cervikálneho kanála a môžu sa znovu objaviť počas ďalšej menštruácie. Ak sa vylúčila gravidita, zvyčajne sa vlákna nájdu pri jemnej sondáži pomocou vhodného nástroja. Ak sa vlákna nenájdu, je potrebné zvážiť možnú expulziu alebo perforáciu. Na zistenie správnej polohy inzertu možno použiť ultrazvukovú diagnostiku. Ak vyšetrenie ultrazvukom nie je dostupné, alebo úspešné, možno na lokalizáciu Mireny použiť röntgen.

- Ovariálne cysty/zväčšené ovariálne folikuly

Keďže antikoncepčný účinok Mireny je založený prevažne na lokálnom pôsobení, u fertilných žien je zvyčajne zachovaný ovulačný cyklus s ruptúrou folikulov. Atrézia folikulov je niekedy oneskorená a folikulogenéza môže pokračovať. Tieto zväčšené folikuly sa nedajú klinicky odlíšiť od ovariálnych

cýst. Zväčšené folikuly sa hlásili približne u 12 % pacientok používajúcich Mirenu. Väčšina týchto folikulov je asymptomatická, niekedy však môžu byť sprevádzané bolesťou panvy alebo dyspareuniou.

Vo väčšine prípadov zväčšené folikuly spontánne zmiznú počas dvoj- až trojmesačného pozorovania. Ak sa tak nestane, odporúča sa aj naďalej vykonávať kontroly ultrazvukom a urobiť ďalšie diagnostické/terapeutické opatrenia. Zriedkavo môže byť potrebné vykonať chirurgický zákrok.

- Psychické poruchy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

- Dôležité informácie o niektorých zložkách Mireny

T-teliesko Mireny obsahuje síran bárnatý, ktorý umožňuje zobrazenie inzertu pri RTG vyšetrení.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie sa môžu vyskytnúť pri liekoch, ktoré indukujú alebo inhibujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu klirensu pohlavných hormónov.

Látky, ktoré zvyšujú klirens levonorgestrelu:

Fenytoín, barbituráty, primidón, karbamazepín, rifampicín a pravdepodobne aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný. Vplyv týchto liekov na antikoncepčnú účinnosť Mireny nie je známy, ale z dôvodu miestneho pôsobenia sa nepredpokladá závažnejší význam.

Látky s premenlivým vplyvom na klirens levonorgestrelu:

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, môže v prípade súbežného podávania s pohlavnými hormónmi zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie gestagénu.

Látky, ktoré znižujú klirens levonorgestrelu (inhibítory enzýmov):

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu gestagénu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie Mireny počas gravidity alebo podozrenia na ňu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak žena otehotnie počas používania Mireny, odporúča sa odstránenie inzertu, pretože akákoľvek intrauterinná antikoncepcia ponechaná *in situ* môže zvýšiť riziko potratu a predčasného pôrodu. Odstránenie Mireny alebo sondáž maternice môže spôsobiť spontánny potrat. Má sa vylúčiť mimomaternicová gravidita. Ak sa intrauterinná antikoncepcia nedá šetrne odstrániť, má sa zvážiť ukončenie tehotenstva. Ak si žena želá pokračovanie gravidity a inzert nemožno odstrániť, má byť informovaná o rizikách a možných dôsledkoch predčasného pôrodu pre dieťa. Priebeh takejto gravidity sa má dôkladne sledovať. Ženu je potrebné poučiť, aby hlásila všetky prejavy, ktoré by mohli znamenať komplikácie gravidity, napr. krčovitá bolesť brucha s horúčkou.

Vzhľadom na vnútromaternicové podanie a lokálne pôsobenie hormónu sa musí zohľadniť možný výskyt virilizačných účinkov na plod. Klinické skúsenosti s výsledkami gravidít pri Mirene sú obmedzené z dôvodu jej vysokej antikoncepcnej účinnosti, ale žena má byť informovaná, že doteraz nie je dôkaz o vrodených chybách spôsobených používaním Mireny v prípadoch, keď gravidita pokračovala za prítomnosti Mireny v maternici.

Dojčenie

Denná dávka levonorgestrelu a jeho hladiny v krvi sú pri použití Mireny nižšie než pri používaní ktorejkoľvek inej hormonálnej antikoncepcie, avšak levonorgestrel sa našiel v materskom mlieku dojčiacich žien. Približne 0,1 % dávky levonorgestrelu sa prenáša počas dojčenia. Počas laktácie sa hormonálna antikoncepcia neodporúča ako antikoncepcia prvej voľby, metódy uvoľňujúce len gestagén predstavujú druhotnú voľbu po nehormonálnych metódach antikoncepcie. Zdá sa, že nie sú známe žiadne škodlivé účinky na rast alebo vývin dojčiat, ak sa Mirena používa od šiestich týždňov od pôrodu. Zdá sa, že metódy so samotným gestagénom neovplyvňujú množstvo alebo kvalitu materského mlieka. U žien používajúcich Mirenu sa počas laktácie zriedkavo hlásilo krvácanie z maternice.

Fertilita

Po odstránení Mireny sa fertilita ženy vráti do normálu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie, sledujúce pôsobenie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú častejšie v priebehu prvých mesiacov po zavedení a v priebehu ďalšieho používania sa zmierňujú. Popri nežiaducich účinkoch, uvedených v časti 4.4 sa u používateľiek Mireny hlásili nasledujúce nežiaduce účinky.

Veľmi časté nežiaduce účinky (vyskytnú sa u viac ako 10 % používateľiek) sú krvácanie z maternice/pošvy vrátane špinenia, oligomenorea, amenorea a benígne ovariálne cysty.

Priemerný počet dní/mesiakov špinenia postupne klesá z deviatich na štyri dni u fertílých žien počas prvých šiest mesiacov používania. Percento žien s predĺženým krvácaním (viac ako osem dní) klesá počas prvých troch mesiacov používania z 20 % na 3 %. V klinických štúdiách v prvom roku používania malo amenoreu aspoň tri mesiace 17 % percent žien.

Ak sa Mirena používa v kombinácii s kontinuálnou estrogénovou substitučnou terapiou, u väčšiny žien sa prestane postupne objavovať krvácanie počas prvého roku.

Frekvencia výskytu benígnych ovariálnych cýst závisí od použitej diagnostickej metódy a v klinických skúšaní sa zväčšené folikuly diagnostikovali u 12 % používateľiek Mireny. Väčšina folikulov je asymptomatická a zmizne v priebehu troch mesiacov.

Nežiaduce reakcie sú tabuľke 2 nižšie uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencie sú založené na údajoch z klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie v klinických skúšaní v indikácii ochrana endometria pred hyperpláziou počas hormonálnej substitučnej liečby estrogénmi sa zaznamenali s podobnou frekvenciou, pokiaľ nie je v poznámke pod tabuľkou uvedené inak.

Tabuľka 2: nežiaduce reakcie na liek

Trieda orgánového systému	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až<1/1 000
Psychické poruchy		Depresívna nálada / depresia Nervozita Znížené libido		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Migréna	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Nauzea	Vydutie brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné	Alopécia Hirsutizmus Pruritus Ekzém Chloazma Hyperpigmentácia kože	Vyrážka Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Benígne ovariálne cysty Krvácanie z maternice/pošvy vrátane špinenia, oligomenorey, amenorey	Bolesť panvy Dysmenorea Výtok z pošvy Vulvovaginitída Napätie v prsníkoch Bolesť prsníkov* Vypudenie vnútromaternicového telieska	Perforácia maternice** Zápalové ochorenie panvy Endometritída Cervicitída/PAP test normálny, trieda II	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti		

Na popis niektorých nežiaducich účinkov a ich synonym alebo súvisiacich stavov sa použila najvhodnejšia MedDRA terminológia.

* Klinické skúšania s indikáciou ochrany endometria: „veľmi časté“

** Táto frekvencia je založená na veľkej prospektívnej porovnávacej neintervenčnej kohortovej štúdiu uskutočnenej na používateľkách IUD, ktorá preukázala, že dojčenie v čase zavedenia a zavedenie do 36 týždňov po pôrode sú nezávislými rizikovými faktormi pre vznik perforácie (pozri časť 4.4). V klinických skúšaníach s Mirenou, z ktorých boli vylúčené dojčiace ženy, bola frekvencia perforácie "zriedkavá".

Infekcie a nákazy

Po zavedení vnútromaternicového telieska sa hlásili prípady sepsy, vrátane sepsy, spôsobenej streptokokmi skupiny A (pozri časť 4.4).

Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období
Ak otehotnie žena s Mirenou *in situ*, zvyšuje sa relatívne riziko mimomaternicovej gravidity.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
Hlásili sa prípady rakoviny prsníka (frekvencia neznáma, pozri časť 4.4).
Ak sa Mirena používa v indikácii ochrana endometria pred hyperpláziou počas estrogénovej substitučnej liečby, riziko rakoviny prsníka nie je známe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nevzťahuje sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, vnútromaternicové kontraceptíva
ATC kód: G02BA03

Levonorgestrel je gestagén s antiestrogénovou aktivitou, ktorý sa v gynekologickej praxi používa rôznymi spôsobmi: ako gestagénová zložka perorálnej antikoncepcie, pri hormonálnej substitučnej liečbe alebo samostatne vo forme antikoncepčných tabletiiek obsahujúcich iba gestagén a podkožných implantátov. Levonorgestrel sa môže aplikovať tiež priamo do dutiny maternice pomocou vnútromaternicového systému, čo umožňuje podávanie veľmi nízkych denných dávok, keďže sa hormón uvoľňuje priamo do cieľového orgánu.

Mirena má v dutine maternice prevažne lokálne gestagénne účinky. Vysoká koncentrácia levonorgestrelu v endometriu inhibuje endometriálnu syntézu estrogénových a gestagénových receptorov, čím sa endometrium stáva necitlivým na cirkulujúci estradiol a pozoruje sa silný antiproliferatívny účinok. Počas použitia Mireny sa v endometriu pozorovali morfológické zmeny a mierna lokálna reakcia na cudzie teleso. Zahusťovanie cervikálneho hlienu bráni pohybu spermií cervikálnym kanálom. Lokálne prostredie vo vnútri maternice a vajcovodov inhibuje motilitu a funkciu spermií, čím zabraňuje oplodneniu. U niektorých žien dochádza k inhibícii ovulácie.

Antikoncepčná účinnosť Mireny sa hodnotila v 5 významných klinických štúdiách s 3 330 ženami, ktoré používali Mirenu. Miera zlyhaní (Pearlov Index) bola približne 0,2 % ročne a miera kumulatívneho zlyhania bola približne 0,7 % za 5 rokov. Miera zlyhaní zahŕňa aj gravidity v dôsledku nezisteného vypudenia inzertu a perforácie. Podobná antikoncepčná účinnosť sa pozorovala vo veľkej štúdii po uvedení lieku na trh s viac ako 17 000 ženami, ktoré používali Mirenu. Keďže používanie Mireny si nevyžaduje dodržiavanie denného užívania, výskyt gravidity pri “štandardnom používaní” je podobný tomu, ktorý sa pozoroval v kontrolovaných klinických skúškach (“ideálne používanie”).

Používanie Mireny nemení priebeh budúcej fertility. Približne 80 % žien, ktoré si želali otehotnieť, otehotnelo počas 12 mesiacov po odstránení inzertu.

Menštruačný cyklus je výsledkom priameho pôsobenia levonorgestrelu na endometrium a nemusí odrážať ovariálny cyklus. U žien s rôznymi modelmi krvácania nie je zrejma odlišnosť vo vývoji folikulov, v ovulácii alebo v tvorbe estradiolu a progesterónu. V procese inaktívácie proliferácie endometria sa môže v prvých mesiacoch používania zvýšiť počet dní špinenia. Následne silná supresia endometria spôsobí skrátenie trvania a zníženie intenzity menštruačného krvácania počas používania Mireny. Slabé krvácanie sa často vyvinie až do oligomenorey alebo amenorey. Ovariálne funkcie zostávajú normálne a hladiny estradiolu sa udržiavajú dokonca aj u používateľiek Mireny s amenoreou.

Mirenu možno úspešne používať na liečbu idiopatickej menorágie. U žien s menorágiou sa strata krvi, zapríčinená menštruáciou znížila o 62-94 % na konci trojmesačného používania a o 71-95 % na konci šesťmesačného používania. Pri porovnaní s abláciou alebo resekciou endometria ukázala Mirena až do dvoch rokov rovnakú účinnosť v znižovaní straty krvi, zapríčinennej menštruáciou. Reakcia pri menorágii, vyvolanej submukóznymi fibroidmi, môže byť menej priaznivá. Znížené krvácanie zvyšuje koncentráciu krvného hemoglobínu. Mirena tiež zmiernuje dysmenoreu.

Účinnosť Mireny v prevencii endometriálnej hyperplázie počas kontinuálnej terapie estrogénmi je rovnako dobrá tak pri perorálnej aplikácii estrogénov, ako aj pri transdermálnej. Početnosť hyperplázie, pozorovaná pri liečbe samotnými estrogénmi je vyššia než 20 %. V klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo celkovo 634 perimenopauzálnych a postmenopauzálnych používateľiek Mireny, sa nepozorovala žiadna endometriálna hyperplázia počas obdobia sledovania, ktoré kolísalo od jedného až do piatich rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liečivo Mireny je levonorgestrel. Levonorgestrel sa uvoľňuje priamo do dutiny maternice. Odhadované rýchlosti uvoľňovania levonorgestrelu *in vivo* v rôznych časových obdobiach sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odhadované rýchlosti uvoľňovania *in vivo* pre Mirenu:

Časové obdobie	Odhadovaná rýchlosť uvoľňovania <i>in vivo</i> [µg/24 hodín]
Na začiatku	20
1 rok po zavedení	18
5 rokov po zavedení	10
Priemer počas 5 rokov	15

Absorpcia

Po zavedení Mireny sa levonorgestrel bez omeškania uvoľňuje do dutiny maternice, čo vychádza z meraní koncentrácií v sére. Viac ako 90% uvoľneného levonorgestrelu je systémovo dostupného.

Po zavedení Mireny je levonorgestrel detekovateľný v sére po 1 hodine. Maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 2 týždňov po zavedení. V súlade so znižujúcou sa rýchlosťou uvoľňovania sa u žien vo fertilnom veku, ktoré vážia približne 55 kg znižuje medián sérovej koncentrácie levonorgestrelu po 6 mesiacoch z 206 pg/ml (25. až 75. percentil: 151 až 264 pg/ml) na 194 pg/ml (146 až 266 pg/ml) po 12 mesiacoch a na 131 pg/ml (113 až 161 pg/ml) po 60 mesiacoch.

Vysoká lokálna expozícia liečiva v dutine maternice vedie k výraznému koncentračnému gradientu smerom z endometria do myometria (gradient smerom z endometria do myometria >100-násobný) a nízkym koncentráciám levonorgestrelu v sére (gradient smerom z endometria do séra >1 000-násobný).

Distribúcia

Levonorgestrel sa nešpecificky viaže na sérový albumín a špecificky na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Menej ako 2% cirkulujúceho levonorgestrelu je vo forme voľného steroidu. Levonorgestrel sa na SHBG viaže s vysokou afinitou. Zmeny v sérovej koncentrácii SHBG následne vedú k zvýšeniu (pri vyššej koncentrácii SHBG) alebo zníženiu (pri nižšej koncentrácii SHBG) celkovej koncentrácie levonorgestrelu v sére. Koncentrácia SHBG klesla v priemere o približne 20-30% počas prvého mesiaca po zavedení Mireny, následne počas prvého roka zostala stabilná a potom mierne vzrástla. Priemerný zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je okolo 106 litrov.

Ukázalo sa, že telesná hmotnosť a sérová koncentrácia SHBG ovplyvňujú systémovú koncentráciu levonorgestrelu, t.j. nízka telesná hmotnosť a/alebo vysoká hladina SHBG zvyšujú koncentráciu levonorgestrelu. U žien vo fertilnom veku s nízkou telesnou hmotnosťou (37 až 55 kg) je medián sérovej koncentrácie levonorgestrelu asi 1,5-násobne vyšší.

Biotransformácia

Levonorgestrel sa vo veľkej miere metabolizuje. Najdôležitejšie metabolické dráhy sú redukcia $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylácie na pozíciách 2α , 1β a 16β , nasledované konjugáciou. CYP3A4 je hlavný enzým zapojený do oxidačného metabolizmu levonorgestrelu. Dostupné *in vitro* údaje naznačujú, že biotransformačné reakcie sprostredkované enzýmami CYP v prípade levonorgestrelu môžu mať menší význam v porovnaní s redukciami a konjugáciou.

Eliminácia

Celkový klírens levonorgestrelu z plazmy je približne 1,0 ml/min/kg. V nezmenenej forme sa vylučujú len stopové množstvá levonorgestrelu. Metabolity sa vylučujú stolicou a močom v exkrečnom pomere približne 1. Počas vylučovania, ktoré je najmä vo forme metabolitov, je približne 1 deň.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika levonorgestrelu je závislá od koncentrácie SHBG, ktorá je pod vplyvom estrogénov a androgénov. Zníženie koncentrácie SHBG vedie k zníženiu celkovej sérovej koncentrácie levonorgestrelu, čo poukazuje na nelineárnu farmakokinetiku levonorgestrelu s ohľadom na čas. Na základe predovšetkým lokálneho účinku Mireny sa neočakáva žiadny vplyv na jej účinnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity, farmakokinetiky, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu levonorgestrelu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Levonorgestrel je osvedčený gestagén. Bezpečnostný profil po systémovej aplikácii je dobre dokumentovaný. Štúdie na opíciach s intrauterinne podávaným levonorgestrelom počas 9 až 12 mesiacov potvrdili lokálny farmakologický účinok s dobrou lokálnou znášanlivosťou bez prejavov systémovej toxicity. U králikov sa po intrauterinnom podaní levonorgestrelu nepozorovala žiadna embryotoxicita. Hodnotenie bezpečnosti elastomérových súčastí rezervoáru hormónu, polyetylénových materiálov inzertu a kombinácie elastoméru a levonorgestrelu, na základe hodnotenia genetickej toxikológie v štandardných testovacích systémoch *in vivo* a *in vitro* a na základe testov biologickej kompatibility u myši, potkanov, morčiat, králikov a v testovacích systémoch *in vitro*, neodhalilo biologickú inkompatibilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polydimetylsiloxánový elastomér
bezzvodý koloidný oxid kremičitý
polyetylén
síran bárnatý

oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inzert je balený jednotlivo v tepelne formovanom blistrovom balení s odstrániteľnou vrchnou časťou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0234/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. januára 2000
Dátum posledného predĺženia: 21. januára 2008

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

04/2019