

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirena 20 mikrogramov/24 ur intrauterini dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En intrauterini dostavni sistem vsebuje 52 mg levonorgestrela. Začetna hitrost sproščanja je 20 mikrogramov/24 ur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intrauterini dostavni sistem

Intrauterini dostavni sistem (IUS) z levonorgestrelom je sestavljen iz belega ali skoraj belega jedra z učinkovino, nameščenega na navpični del telesa v obliki črke T in prekrita z neprosojno membrano. Telo v obliki črke T ima na enem koncu navpičnega dela telesa zanko, na drugem koncu pa dva vodoravna kraka. Rjavi niti za odstranitev sta pritrjeni na zanko. T-nosilec zdravila Mirena vsebuje barijev sulfat, zato je viden na rentgenskih slikah. Navpični del telesa IUS je nameščen v insercijski cevki na konici inserterja. IUS in inserter sta brez vidnih nečistot.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- kontracepcija
- idiopatska menoragija
- zaščita pred hiperplazijo endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Posebne skupine bolnic

Pediatrična populacija

Za uporabo zdravila Mirena pred prvo mesečno krvavitvijo (menarho) ni indikacij.

Starejše bolnice

Zdravila Mirena niso preskušali pri bolnicah, starejših od 65 let.

Bolnice z jetrno okvaro

Zdravila Mirena niso preskušali pri bolnicah z akutnimi boleznimi jeter ali jetrnimi tumorji, glejte poglavje 4.3.

Bolnice z ledvično okvaro

Zdravila Mirena niso preskušali pri bolnicah z ledvično okvaro.

Način uporabe

Zdravilo Mirena se vstavi v maternično votlino in je učinkovito šest let, če se uporablja pri indikaciji kontracepcija, in 5 let, kadar se uporablja pri indikacijah idiopatska menoragija ter zaščita pred hiperplazijo endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem.

Pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko nadomestno zdravljenje, se zdravilo Mirena lahko uporablja v kombinaciji s peroralnimi ali transdermalnimi estrogenskimi pripravki brez progestagenov.

- Vstavitev in odstranitev/zamenjava

Zdravilo Mirena je na voljo v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ko je pakiranje odprto, je treba upoštevati aseptične postopke uporabe. Če je pečat na sterilnem pakiranju pretrgan, je treba zdravilo zavreči.

Pri ženskah v rodni dobi je treba zdravilo Mirena vstaviti v maternično votlino v sedmih dneh po začetku mesečne krvavitve. Zdravilo Mirena lahko zamenjate z novim zdravilom Mirena kadar koli med ciklusom. Zdravilo Mirena lahko vstavite tudi takoj po splavu v prvem trimesečju nosečnosti.

Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler se maternica ne zmanjša na normalno velikost, vendar zdravila Mirena ne smete vstaviti prej kot šest tednov po porodu. Če je zmanjševanje maternice zelo upočasnjeno, se lahko počaka do 12 tednov po porodu. Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba pomisliti na perforacijo in ustrezno ukrepati (npr. opraviti klinični pregled in pregled z ultrazvokom). Samo klinični pregled (vključno s preverjanjem niti) ne zadostuje za izključitev delne perforacije.

Če se zdravilo Mirena uporablja za zaščito endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem, ga lahko pri amenoroičnih ženskah vstavite kadar koli, sicer pa v zadnjih dneh mesečne krvavitve ali odtegnitvene krvavitve.

Zelo priporočljivo je, da zdravilo Mirena vstavljajo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravilom in/ali so zadostno usposobljeni za vstavljanje zdravila Mirena.

Zdravilo Mirena odstranite tako, da niti previdno potegnute s forcepsom. Če niti nista vidni, zdravilo Mirena pa je v maternični votlini, ga lahko odstranite s tankim tenakulumom. Včasih je potrebna dilatacija cervikalnega kanala ali kakšen drug kirurški poseg.

Zdravilo Mirena je treba odstraniti po šestih letih, če se uporablja kot kontracepcija in po petih letih, kadar se uporablja pri idiopatski menoragiji ali kot zaščita pred hiperplazijo endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko sočasno vstavi novo zdravilo Mirena.

Če nosečnost ni zaželen, se lahko pri ženski v rodni dobi zdravilo Mirena odstrani v 7 dneh po začetku mesečne krvavitve, pod pogojem da ima ženska še redne mesečne krvavitve. Če se zdravilo Mirena odstrani v katerem koli drugem obdobju ciklusa ali če ženska nima rednih mesečnih krvavitev in je imela v obdobju enega tedna pred odstranitvijo zdravila Mirena spolni odnos, obstaja možnost zanositve. Za zagotovitev neprekinjene kontracepcije je treba takoj vstaviti novo zdravilo Mirena ali začeti z uporabo alternativne kontracepcijske metode.

Po odstranitvi zdravila Mirena je treba preveriti, če je sistem nepoškodovan. V posameznih primerih so poročali o težavah pri odstranjevanju zdravila Mirena. V teh primerih je s hormonom napolnjen cilinder drsel čez vodoravna kraka in ju oba prekril znotraj cilindra. Zaradi same odstranitve zdravila Mirena dodatni posegi niso potrebni. Bunčici vodoravnih krakov običajno preprečita popolno ločitev cilindra od telesa v obliki črke T.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- potrjena nosečnost ali sum nanjo

- od progestagena odvisni tumorji, npr. rak dojke
- prisotna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen
- cervicitis
- okužba spodnjega genitalnega trakta
- poporodni endometritis
- okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih
- stanja, povezana s povečanim tveganjem za okužbe
- cervikalna displazija
- malignomi maternice ali materničnega vratu
- diagnostično neopredeljene nenormalne krvavitve iz maternice
- prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki deformirajo maternično votlino
- akutne bolezni jeter ali jetrni tumorji

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Mirena v povezavi z estrogenskim nadomestnim zdravljenjem

Če se zdravilo Mirena uporablja za estrogensko nadomestno zdravljenje, je treba dodatno upoštevati tudi podatke o varnosti estrogena.

Zdravilo Mirena je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi zdravila Mirena, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj:

- migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki kot je nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije
- izredno hud glavobol
- zlatenica
- izrazito zvišanje krvnega tlaka
- huda arterijska bolezen, npr. možganska kap ali srčni infarkt
- akutna venska trombembolija

Zdravilo Mirena je treba uporabljati previdno pri ženskah, ki imajo prirojene srčne bolezni ali bolezni srčnih zaklopk s tveganjem za infekcijski endokarditis.

Nizkoodmerni levonorgestrel lahko moti toleranco za glukozo. Pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Mirena, je treba spremljati vrednosti krvnega sladkorja. Praviloma pa pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo zdravilo Mirena, režima zdravljenja ni treba spremeniti.

Neredne krvavitve lahko prikrijejo nekatere simptome in znake polipov ali raka endometrija; v teh primerih je treba narediti ustrezne diagnostične preiskave.

Uporaba zdravila Mirena ni primerna pri pomenopavznih ženskah z izrazito atrofijo maternice.

- Zdravniški pregled/posvet

Pred vstavitvijo je treba žensko seznanimi z učinkovitostjo, tveganji, vključno z znaki in simptomi teh tveganj, kot so opisani v navodilu za uporabo, in neželenimi učinki zdravila Mirena. Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk. Glede na oceno zdravnika, je treba, če je potrebno, narediti tudi bris materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni, genitalne okužbe pa je treba pozdraviti. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Mirena vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja enakomerno izpostavljenost endometrija progestagenu, prepreči iztis zdravila in je tako najbolj učinkovito. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila. Postopek vstavitve je drugačen kot pri drugih intrauterinih dostavnih sistemih, zato je treba poseben poudarek nameniti učenju pravilnega načina vstavljanja. Vstavev in odstranjev lahko spremljajo bolečine in krvavitve.

Postopek lahko povzroči omedlevico kot posledico vazovagalne reakcije ali epileptični napad pri epileptični bolnici.

Ženska mora priti na prvi kontrolni pregled po štirih do dvanajstih tednih po vstavitvi zdravila Mirena, potem pa enkrat na leto, če nima težav, zaradi katerih so potrebni pogostejši pregledi.

Zdravilo Mirena ni primerno za pokoitalno kontracepcijo.

Če se zdravilo Mirena uporablja za zaščito endometrija med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem, ga lahko pri amenoroičnih ženskah vstavite kadar koli, sicer pa v zadnjih dneh mesečne krvavitve ali odtegnitvene krvavitve.

Ker so neredne krvavitve oz. krvavkast izcedek v prvih mesecih zdravljenja pogosti, je treba pred vstavitvijo zdravila Mirena izključiti patološke spremembe endometrija. Če ženska še naprej uporablja zdravilo Mirena, ki je bilo predhodno vstavljeno zaradi kontracepcije, je treba izključiti patološke spremembe endometrija, če se po uvedbi estrogenskega nadomestnega zdravljenja pojavijo motnje krvavitve. Če se po dolgotrajnem zdravljenju pojavijo neredne krvavitve, je treba opraviti ustrezne diagnostične preiskave.

- Oligo/amenoreja

Pri ženskah v rodni dobi se pri približno 20 % uporabnic zdravila Mirena postopoma razvija oligomenoreja in/ali amenoreja. Do konca šestega leta uporabe zdravila Mirena ima oligomenorejo in amenorejo 31 % oziroma 24 % uporabnic zdravila Mirena. Če ženska ne dobi mesečne krvavitve v šestih tednih od začetka zadnje mesečne krvavitve, obstaja možnost, da je morda noseča. Pri amenoroičnih uporabnicah zdravila Mirena ponovni testi nosečnosti niso potrebni, če niso prisotni drugi znaki nosečnosti.

Če se zdravilo Mirena uporablja v kombinaciji z neprekinjenim estrogenskim nadomestnim zdravljenjem, pri večini žensk krvavitve v prvem letu postopoma izginejo.

- Okužbe v mali medenici

Insercijska cevka varuje zdravilo Mirena pred kontaminacijo z mikroorganizmi med vstavitvijo, inserter pa je narejen tako, da zmanjšuje nevarnost okužbe na najmanjšo mero. Pri uporabnicah materničnih vložkov, ki sproščajo baker, je največ okužb v mali medenici v prvem mesecu po vstavitvi, pozneje pa jih je manj. Nekaj študij kaže, da je pri uporabnicah zdravila Mirena okužb v mali medenici manj kot pri uporabnicah materničnih vložkov, ki sproščajo baker. Znan dejavnik tveganja za medenične vnetne bolezni je več spolnih partnerjev. Okužbe v mali medenici lahko zmanjšajo plodnost in povečajo tveganje za zunajmaternično nosečnost.

Kot pri drugih ginekoloških ali kirurških postopkih, se po vstavitvi IUS lahko pojavijo huda okužba ali sepsa (vključno s sepsa, ki jo povzroča streptokok skupine A), čeprav je to izjemno redko.

Če se ženski med uporabo zdravila Mirena ponavljajo endometritisi ali okužbe v mali medenici, če je okužba huda in se v nekaj dneh ne odzove na zdravljenje, je zdravilo Mirena treba odstraniti.

Tudi če so prisotni le blagi simptomi okužbe, so potrebne bakteriološke preiskave in priporočljiv je nadzor bolnice.

- Iztis zdravila Mirena

Med znaki delnega ali popolnega iztisa zdravila Mirena sta lahko krvavitev ali bolečina. Lahko pa se zgodi, da sistem izpade iz maternice, ne da bi ženska to sploh opazila, kar povzroči neučinkovito kontracepcijo. Delno iztisnjeno zdravilo Mirena je manj učinkovito. Ker zdravilo Mirena zmanjša obilnost mesečne krvavitve, je treba pomisliti na možni iztis zdravila Mirena, če postane mesečna krvavitev močnejša.

Premaknjeno zdravilo Mirena je treba odstraniti. Hkrati se lahko vstavi novo zdravilo Mirena.

Žensko je treba poučiti kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Mirena.

- Perforacija

Zdravilo Mirena lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali maternični vrat, vendar se to ponavadi zgodi med vstavljanjem, čeprav se to morda ne ugotovi takoj, in lahko zmanjša učinkovitost zdravila Mirena. V tem primeru je treba intrauterini dostavni sistem odstraniti, morda bo potreben kirurški poseg.

V veliki prospektivni primerjalni neintervencijski kohortni študiji pri uporabnicah IUS (n = 61.448 žensk), z enoletnim obdobjem opazovanja, je bila pogostnost perforacije 1,3 (95 % IZ: 1,1 – 1,6) na 1000 vstavitev v celotni skupini preiskovank; 1,4 (95 % IZ: 1,1 – 1,8) na 1000 vstavitev v skupini, ki je prejela zdravilo Mirena in 1,1 (95 % IZ: 0,7 – 1,6) na 1000 vstavitev v skupini preskušank, ki so prejele maternične vložke, ki sproščajo baker.

Študija je pokazala, da sta tako dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitev do 36 tednov po porodu povezana s povečanim tveganjem za perforacijo (glejte preglednico 1). Ta dva dejavnika tveganja nista odvisna od vrste vstavljenega IUS.

Preglednica 1: Pogostnost perforacij na 1000 vstavitev v celotni skupini preiskovank, ki so jih opazovali eno leto, razvrščenih glede na dojenje in čas od poroda do vstavitve (ženske, ki so rodile)

	dojenje v času vstavitve	preiskovanka v času vstavitve ni dojila
vstavitev ≤ 36 tednov po porodu	5,6 (95 % IZ 3,9 – 7,9; n = 6047 vstavitev)	1,7 (95 % IZ 0,8 – 3,1; n = 5927 vstavitev)
vstavitev > 36 tednov po porodu	1,6 (95 % IZ 0,0 – 9,1; n = 608 vstavitev)	0,7 (95 % IZ 0,5 – 1,1; n = 41.910 vstavitev)

Pri podaljšanju obdobja opazovanja na 5 let je bila pri podskupini uporabnic v tej študiji (n = 39.009 žensk, ki so imele vstavljeno zdravilo Mirena ali maternični vložek, ki sprošča baker; povratna informacija je bila na voljo ves čas 5-letnega obdobja spremljanja pri 73 % teh žensk) pogostnost perforacije, ki so jo odkrili kadar koli med 5-letnim obdobjem opazovanja, 2,0 (95 % IZ: 1,6 – 2,5) na 1000 vstavitev.

Dojenje v času vstavitve kot tudi vstavitev do 36 tednov po porodu sta potrjena dejavnika tveganja tudi v podskupini uporabnic, ki so jih spremljali 5 let.

Tveganje za perforacijo je lahko povečano pri ženskah s fiksirano retrovertirano maternico.

Ponovni pregled po vstavitvi mora biti v skladu s smernicami, navedenimi zgoraj v poglavju Zdravniški pregled/posvet, in se ga lahko prilagodi, če je to klinično indicirano, pri ženskah z dejavniki tveganja za perforacije.

- Rak dojke

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, predvsem zdravila, ki vsebujejo estrogen in progestagen. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Tveganje za raka dojke pri uporabnicah zdravil, ki vsebujejo le progestagen, je verjetno podobno kot tveganje povezano z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Vendar dokazi v povezavi z

zdravili, ki vsebujejo le progestagen, temeljijo na precej manjšem številu uporabnic in so manj prepričljivi kot tisti, ki veljajo za kombinirane peroralne kontraceptive.

Tveganje pri pomenopavznih ženskah

Tveganje za raka dojke je povečano pri pomenopavznih ženskah, ki uporabljajo sistemsko hormonsko nadomestno zdravljenje (tj. peroralno ali transdermalno). To tveganje je večje pri hormonskem nadomestnem zdravljenju s kombinacijo estrogen – progestagen kot pri zdravljenju samo z estrogenom. Za dodatne informacije o estrogenu kot sestavini hormonskega nadomestnega zdravljenja se je treba posvetovati z zdravnikom.

- Zunajmaternična nosečnost

Tveganje za zunajmaternično nosečnost je večje pri ženskah, ki so že imele zunajmaternično nosečnost, kirurški poseg na jajcevodih ali okužbo v mali medenici. Na zunajmaternično nosečnost je treba pomisliti ob pojavu bolečin v spodnjem delu trebuha, še zlasti, če se pojavijo po izostali mesečni krvavitvi ali če se krvavitev pojavi pri sicer amenoroični ženski. Absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost je med uporabnicami zdravila Mirena majhno zaradi celotne zmanjšane verjetnosti za nosečnost med uporabnicami zdravila Mirena v primerjavi z ženskami, ki kontracepcije sploh ne uporabljajo. V veliki prospektivni primerjalni neintervencijski kohortni študiji z opazovalnim obdobjem enega leta, je bila pri uporabnicah zdravila Mirena pogostnost zunajmaterničnih nosečnosti 0,02 %. V kliničnih preskušanjih je bila absolutna pogostnost zunajmaterničnih nosečnosti med uporabo zdravila Mirena približno 0,1 % na leto v primerjavi z 0,3 do 0,5 % na leto pri ženskah, ki kontracepcije sploh ne uporabljajo. Če ženska zanosi z zdravilom Mirena *in situ*, se relativna verjetnost, da je ta nosečnost zunajmaternična, poveča.

- Izginotje niti

Če ob materničnem vratu na kontrolnih pregledih ni videti niti za izvlek zdravila Mirena, je najprej treba izključiti nosečnost. Zgodi se, da sta niti nameščeni v kanalu materničnega vratu ali celo v maternici in se znova pojavita pri naslednji mesečni krvavitvi. Če se izključi nosečnost, je mogoče položaj niti določiti z nežnim sondiranjem z ustreznim instrumentom. Če ju ni mogoče najti, je treba pomisliti na iztis zdravila ali perforacijo. Pravilen položaj zdravila Mirena je mogoče preveriti z ultrazvokom. Če ultrazvoka ni na voljo ali je preiskava neuspešna, se lahko za ugotovitev položaja zdravila Mirena uporabi rentgensko slikanje.

- Povečanje foliklov

Ker zdravilo Mirena deluje kontraceptivno predvsem lokalno, se pri ženskah v rodni dobi ponavadi pojavijo ovulacijski ciklusi z rupturo foliklov. Včasih je atrezija folikla zapoznena in folikulogeneza se lahko nadaljuje. Takega folikla klinično ni mogoče razlikovati od cist na jajčnikih. Povečane folikle so našli pri približno 12 % uporabnic zdravila Mirena. Večina teh foliklov je asimptomatskih, čeprav se pri nekaterih lahko pojavijo bolečine v medenici ali disparevnija.

V večini primerov povečani folikli izginejo spontano v dveh do treh mesecih. Če ne izginejo, je priporočljivo redno spremljanje z ultrazvokom in drugi diagnostični oz. terapevtski postopki. Redko je potreben kirurški poseg.

- Psihiatrične motnje

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

- Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Mirena

T-nosilec zdravila Mirena vsebuje barijev sulfat, zato je viden na rentgenskih slikah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo ali inhibirajo mikrosomalne encime, kar lahko posledično poveča ali zmanjša očistek spolnih hormonov.

Učinkovine, ki povečajo očistek levonorgestrela, npr.

fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, in verjetno tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Vpliv teh zdravil na kontracepcijsko učinkovitost zdravila Mirena ni znan, verjetno pa glede na lokalni mehanizem delovanja ni velik.

Učinkovine, ki imajo spremenljiv učinek na očistek levonorgestrela

Večina zaviralcev proteaz HIV/hepatitisa C in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije progesterona, če se jemljejo sočasno s spolnimi hormoni.

Učinkovine, ki zmanjšajo očistek levonorgestrela (zaviralci encimov)

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije progesterona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Mirena je kontraindicirana med nosečnostjo ali če obstaja sum, da je ženska noseča, glejte poglavje 4.3. Če ženska med uporabo zdravila Mirena zanosi, se priporoča odstranitev zdravila Mirena, ker lahko vsak intrauterini dostavni sistem *in situ* poveča tveganje za splav ali prezgodnji porod. Odstranitev zdravila Mirena ali sondiranje maternice lahko povzročita spontani splav. Če zdravila Mirena ni mogoče odstraniti, je treba razmisliti o prekinitvi nosečnosti. Če ženska želi donositi in zdravila Mirena ni mogoče odstraniti, jo je treba seznaniti s tveganji in možnimi posledicami prezgodnjega poroda za otroka. Potek takšne nosečnosti je treba skrbno spremljati. Izključiti je treba zunajmaternično nosečnost. Ženski je treba svetovati, da zdravnika obvesti o vseh simptomih, ki bi lahko pomenili zaplete nosečnosti, npr. krčevite bolečine v trebuhu hkrati z zvišano telesno temperaturo.

Zaradi intrauterine aplikacije in lokalne izpostavljenosti hormonu, je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri fetusu. Kliničnih izkušenj o poteku nosečnosti pri uporabi zdravila Mirena je malo, saj sistem zagotavlja zelo učinkovito kontracepcijo. Ženski je treba povedati, da doslej ni na voljo nobenih podatkov o prirojenih okvarah, ki bi bile povezane z uporabo zdravila Mirena v primerih, ko so ženske donosile z vstavljenim zdravilom Mirena.

Dojenje

Dnevni odmerek levonorgestrela in koncentracije v krvi so manjše pri uporabi zdravila Mirena kot pri katerem koli drugem hormonskem kontraceptivu, čeprav so levonorgestrel zaznali v materinem mleku.

Približno 0,1 % odmerka levonorgestrela prejme otrok med dojenjem.

Med dojenjem se hormonski kontraceptivi ne priporočajo kot kontracepcijska metoda prvega izbora; samo progestagenske metode so druga izbira za nehormonskimi kontracepcijskimi metodami.

Kaže, da uporaba zdravila Mirena od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Samo progestagenske metode ne vplivajo na količino ali kakovost materinega mleka.

Plodnost

Po odstranitvi zdravila Mirena, se plodnost pri ženskah povrne na normalno raven.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih po vstavitvi in po dolgotrajni uporabi izzvenijo. Poleg neželenih učinkov, naštetih v poglavju 4.4, so pri uporabnicah zdravila Mirena poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih.

Med zelo pogostimi neželenimi učinki (zabeleženimi pri več kot 10 % uporabnic) so krvavitve iz maternice/nožnice, vključno krvavkast izcedek, oligomenoreja, amenoreja in benigne ciste na jajčnikih.

Pri ženskah v rodni dobi se povprečno število dni na mesec s krvavkastim izcedkom v prvih šestih mesecih uporabe postopoma zmanjša z devetih na štiri dni. Odstotek žensk s podaljšano krvavitvijo (več kot osem dni) se v prvih treh mesecih uporabe zmanjša z 20 % na 3 %. V kliničnih preskušanjih se je v prvem letu uporabe pri 17 % žensk pojavila amenoreja, ki je trajala vsaj tri mesece. Do konca šestega leta uporabe zdravila Mirena ima dolgotrajne in neredne krvavitve 2 % oziroma 15 % uporabnic zdravila Mirena; amenoreja se pojavi pri 24 % uporabnic, redke krvavitve pa pri 31 % uporabnic zdravila Mirena.

Pri uporabi v kombinaciji z estrogenskim nadomestnim zdravljenjem, je večina peri- in pomenopavznih uporabnic zdravila Mirena opazila krvave madeže in neredne krvavitve v prvih mesecih zdravljenja. Kasneje so se krvavitve in krvavi madeži zmanjšali in približno 40 % uporabnic ni več imelo krvavitev v zadnjih treh mesecih prvega leta zdravljenja. Motnje krvavitev so bile pogostejše pri perimenopavznih ženskah v primerjavi s pomenopavznimi ženskami.

Pogostnost benignih cist na jajčnikih je odvisna od uporabljenega diagnostičnega postopka. V kliničnih preskušanjih so povečane folikle odkrili pri 12 % uporabnic zdravila Mirena. Večina foliklov je asimptomatskih in izginejo v treh mesecih.

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov. Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje/ depresija, živčnost, zmanjšan libido		
Bolezni živčevja		glavobol	migrena	
Žilne bolezni		omotica		
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu, navzea	napihnjen trebuh	

Bolezni kože in podkožja		akne	alopecija, hirzutizem, pruritus, ekcem, kloazma/ hiperpigmentacija kože	izpuščaj, urtikarija
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu		
Motnje reprodukcije in dojk	benigne ciste na jajčnikih krvavitve iz maternice/nožnice tudi krvavkast izcedek, oligomenoreja, amenoreja	bolečine v medenici, dismenoreja, izcedek iz nožnice, vulvovaginitis, napete dojke, boleče dojke, iztis intrauterinega dostavnega sistema	perforacija maternice*, medenična vnetna bolezen, endometritis, cervicitis/normalen bris po Papanicolaou, razred II	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edem	
Preiskave		povečanje telesne mase		

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

* Pogostnost temelji na podatkih iz velike prospektivne primerjalne neintervencijske kohortne študije pri uporabnicah IUS, ki je pokazala, da sta dojenje v času vstavitve in vstavitev do 36 tednov po porodu neodvisna dejavnika tveganja za perforacijo (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih z zdravilom Mirena, v katera niso bile vključene doječe ženske, je bila pogostnost perforacije opredeljena kot »redka«.

Infekcijske in parazitske bolezni

Poročali so o primerih sepse (vključno s sepsa, ki jo povzroča streptokok skupine A) po vstavitvi IUS (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Če ženska zanosi z zdravilom Mirena *in situ*, se relativno tveganje za zunajmaternično nosečnost poveča.

Motnje reprodukcije in dojk

Poročali so o primerih raka dojke (pogostnost je neznana; glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Navedba smiselno ni potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni kontraceptivi, oznaka ATC: G02BA03

Levonorgestrel je progestagen z antiestrogenskim delovanjem in se v ginekologiji uporablja na več načinov: kot progestagenska sestavina peroralnih kontraceptivov in pri hormonskem nadomestnem zdravljenju, ali samostojno kot edina učinkovina v le progestagenskih kontraceptivih in podkožnih vsadkih. Levonorgestrel se lahko da v maternično votlino z IUS. Ker je hormon tako v neposrednem stiku s tarčnim organom, zadostujejo že majhni dnevni odmerki.

Zdravilo Mirena ima predvsem lokalne progestagenske učinke v maternični votlini. Velike koncentracije levonorgestrela v endometriju zavirajo tvorbo estrogenskih receptorjev v endometriju, zato ga naredijo neobčutljivega za cirkulirajoči estradiol; opazen je močan antiproliferacijski učinek. Med uporabo zdravila Mirena so opazne morfološke spremembe endometrija in blaga reakcija na tujek. Zgostitev cervikalne sluzi prepreči prehod spermijev skozi cervikalni kanal. Lokalno okolje v maternici in jajcevodih preprečuje gibljivost spermijev in njihovo delovanje ter tako prepreči oploditev. Pri nekaterih ženskah je zavrta tudi ovulacija.

Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Mirena so preučevali v petih večjih kliničnih študijah v katere je bilo vključenih 3330 uporabnic zdravila Mirena. Pearlov indeks je bil po enem letu približno 0,2 %, kumulativni delež odpovedi po petih letih pa približno 0,7 %. Kontracepcijsko učinkovitost zdravila Mirena po petih letih uporabe so preučevali v klinični študiji, v katero je bilo vključenih 362 uporabnic zdravila Mirena. Med 6-letno uporabo zdravila Mirena, je bil Pearlov indeks 0,35 [95 % IZ (0,01; 1,95)].

Preglednica 3: Kumulativni delež odpovedi (%) in Pearlov indeks

Leto	Kumulativni delež odpovedi (%)*	Pearlov indeks
Kontracepcijska učinkovitost od prvega do petega leta (n = 3330, zbrani podatki iz preskušanj s kontraceptivi, ki so trajala do 5 let)		
1. leto	0,20	0,21
1. – 5. leto	0,71	
Kontracepcijska učinkovitost po 5. letih (n = 362, podaljšano preskušanje z zdravilom Mirena)		
6. leto	0,29	0,35

*metoda Kaplan Meier

Delež odpovedi vključuje tudi nosečnosti zaradi neopaženih iztisov zdravila in perforacij. Podobno kontracepcijsko učinkovitost so ugotovili tudi v veliki študiji v obdobju trženja, v katero je bilo vključenih več kot 17.000 uporabnic zdravila Mirena. Ker pri uporabnicah zdravila Mirena ni potrebno dnevno jemanje, je delež nosečnosti med "tipično uporabo" podoben kot v nadzorovanih kliničnih preskušanjih ("idealna uporaba").

Uporaba zdravila Mirena ne vpliva na kasnejšo plodnost. Približno 80 % žensk, ki so želele zanositi, je zanosilo v 12 mesecih po odstranitvi zdravila Mirena.

Vzorec mesečnih krvavitev je posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in ne odraža ovarijskega ciklusa. Pri ženskah z različnimi vzorci mesečnih krvavitev niso našli očitnih razlik v razvoju folikla, ovulaciji in tvorbi estradiola in progesterona. V procesu inaktiviranja proliferacije endometrija se lahko v prvem mesecu uporabe krvavkast izcedek pojavi pogosteje. Močna supresija endometrija skrajša trajanje in zmanjša obilnost mesečnih krvavitev med uporabo zdravila Mirena. Blage krvavitve pogosto preidejo v oligomenorejo ali amenorejo. Delovanje jajčnikov je normalno in koncentracija estradiola se vzdržuje tudi, če so uporabnice zdravila Mirena amenoroične.

Z zdravilom Mirena je mogoče uspešno zdraviti idiopatsko menoragijo. Pri menoragičnih ženskah se je izguba krvi pri mesečnih krvavitvah po treh mesecih uporabe zdravila Mirena zmanjšala za 62 – 94 %, po šestih mesecih uporabe pa za 71 – 95 %. V obdobju do dveh let je bilo zdravilo Mirena enako učinkovito pri zmanjševanju izgube krvi kot ablacija endometrija ali resekcija. Pri menoragiji zaradi submukoznih miomov, je zdravilo Mirena nekoliko manj uspešno. Zaradi blažjih krvavitev je koncentracija hemoglobina v krvi večja. Zdravilo Mirena olajša tudi dismenorejo.

Zdravilo Mirena je med neprekinjenim estrogenskim zdravljenjem preprečilo hiperplazijo endometrija enako učinkovito, ne glede na to ali je bil estrogen uporabljen peroralno ali transdermalno. Opazovani delež hiperplazije endometrija med samo estrogenskim zdravljenjem je do 20 %. V kliničnih preskušanjih, v katere je bilo vključenih 201 peri- in 259 pomenopavznih uporabnic zdravila Mirena, so v obdobju petih let ugotovili en primer hiperplazije endometrija v skupini pomenopavznih uporabnic.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Učinkovina v zdravilu Mirena je levonorgestrel. Levonorgestrel se sprošča neposredno v maternično votlino. Ocenjene *in vivo* hitrosti sproščanja za zdravilo Mirena za različna časovna obdobja so navedene v preglednici 3.

Preglednica 4: Ocenjene *in vivo* hitrosti sproščanja za zdravila Mirena

Čas	Ocenjena <i>in vivo</i> hitrost sproščanja [mikrogramov/24 ur]
na začetku	20
1 leto po vstavitvi	18
5 let po vstavitvi	10
6 let po vstavitvi	9
povprečje v obdobju 5 let	15
povprečje v obdobju 6 let	15

Absorpcija

Glede na izmerjene serumske koncentracije se začne levonorgestrel iz IUS sproščati v maternično votlino takoj po vstavitvi. Sistemsko razpoložljivega je več kot 90 % sproščenega levonorgestrela.

Levonorgestrel je v serumu lahko merljiv eno uro po vstavitvi zdravila Mirena. Največje serumske koncentracije levonorgestrela so dosežene v prvih dveh tednih po vstavitvi. V skladu z upadanjem hitrosti sproščanja se mediana koncentracije levonorgestrela v serumu pri ženskah v rodni dobi s telesno maso nad 55 kg zmanjšuje od 206 pg/ml (25. do 75. percentil: 151 pg/ml do 264 pg/ml) po 6 mesecih, na 194 pg/ml (146 pg/ml do 266 pg/ml) po 12 mesecih in na 131 pg/ml (113 pg/ml do 161 pg/ml) po 60. mesecih. Po 72 mesecih (6 let) je mediana koncentracije levonorgestrela znašala 113 pg/ml (87,3 pg/ml do 155 pg/ml).

Glede na izmerjene koncentracije v serumu se po vstavitvi levonorgestrel začne takoj sproščati v maternično votlino. Velika lokalna izpostavljenost zdravilu v maternični votlini povzroči močan koncentracijski gradient preko endometrija v miometriju (> 100-krat) in nizko koncentracijo levonorgestrela v serumu (gradient iz endometrija v serum je > 1000-krat).

Pri pomenpavznih ženskah, ki zdravilo Mirena uporabljajo skupaj z neperoralnim estrogenskim zdravljenjem, se povprečna koncentracija levonorgestrela v serumu zmanjša od 257 pg/ml (25. do 75. percentil: 186 pg/ml do 326 pg/ml) po 12 mesecih do 149 pg/ml (122 pg/ml do 180 pg/ml) po 60. mesecih. Če se zdravilo Mirena uporablja skupaj s peroralnim estrogenskim zdravljenjem, se koncentracija levonorgestrela v serumu po 12 mesecih poveča na približno 478 pg/ml (25. do 75. percentil: 341 pg/ml do 655 pg/ml), ker peroralno estrogensko zdravljenje inducira SHBG.

Porazdelitev

Levonorgestrel je nespecifično vezan na serumske albumin in specifično na spolne hormone vežeči globulin (sex hormone-binding globulin; SHBG). Manj kot 2 % levonorgestrela v obtoku je prisotnega kot prosti steroid. Levonorgestrel se z visoko afiniteto veže na SHBG. Skladno s tem spremembe v koncentraciji SHBG v serumu kažejo na povečanje (pri večjih koncentracijah SHBG) ali zmanjšanje (pri manjših koncentracijah SHBG) koncentracije celokupnega levonorgestrela v serumu. Koncentracija SHBG se v povprečju zmanjša za približno 20 – 30 % v prvem mesecu po vstavitvi zdravila Mirena, ostane stabilna v prvem letu in se nato rahlo poveča. Med 6-letno uporabo koncentracija SHBG ostane stabilna. Povprečni navidezni volumen porazdelitve levonorgestrela je približno 106 l.

Ugotovljeno je, da telesna masa in koncentracija SHBG v serumu vplivata na sistemsko koncentracijo levonorgestrela, tj. majhna telesna masa in/ali visoka koncentracija SHBG povečata koncentracijo levonorgestrela. Pri ženskah v rodni dobi, ki imajo majhno telesno maso (od 37 do 55 kg), je povprečna koncentracija levonorgestrela v serumu približno 1,5-krat večja.

Biotransformacija

Levonorgestrel se obsežno presnovi. Najpomembnejši presnovni poti sta redukcija $\Delta 4$ -3-okso skupine in hidroksilacija na mestih 2α , 1β in 16β , ki jima sledi konjugacija. CYP3A4 je glavni encim, ki je vključen v oksidativno presnovo levonorgestrela. Dostopni *in vitro* podatki kažejo, da so s CYP

posredovane reakcije biotransformacije lahko manjšega pomena za levonorgestrel v primerjavi z redukcijo in konjugacijo.

Izločanje

Celotni očistek levonorgestrela iz plazme je približno 0,017 ml/s/kg. V nespremenjeni obliki se izloči levonorgestrel le v sledovih. Presnovki se izločajo v blatu in seču v razmerju izločanja približno 1. Razpolovni čas izločanja, pri katerem gre v glavnem za presnovke, je približno 1 dan.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika levonorgestrela je odvisna od koncentracije SHBG na katerega vplivajo estrogeni in androgeni. Zmanjšanje koncentracije SHBG povzroči zmanjšanje koncentracije celokupnega levonorgestrela v serumu. To kaže, da je farmakokinetika levonorgestrela glede na čas nelinearna. Glede na to, da zdravilo Mirena deluje zlasti lokalno, ni pričakovati, da bi to vplivalo na učinkovitost zdravila Mirena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, farmakokinetike, toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala levonorgestrela, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Levonorgestrel je dobro znan progestagen. Njegova varnost po sistemski uporabi je dobro dokumentirana. V študijah na opicah, ki so jim v maternice vstavili IUS z levonorgestrelom, ki se je sproščal od 9 do 12 mesecev, so potrdili, da je učinkovina lokalno farmakološko učinkovita, da jo telo lokalno dobro prenaša in da ni sistemsko toksična. Pri samicah kuncev po intrauterini uporabi levonorgestrela niso opazili embriotoksičnosti. Varnost elastomerskih sestavin hormonskega rezervoarja, polietilenskih snovi izdelka in kombinacije elastomerov in levonorgestrela so ocenili s preiskavami genetske toksikologije v standardnih *in vitro* ter *in vivo* testnih sistemih kot tudi v testih biokompatibilnosti na miših, podganah, budrah, kuncih ter *in vitro* testnih sistemih. Nobena od preiskav ni ugotovila bioinkompatibilnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polidimetilsiloksanski elastomer
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
polietilen
barijev sulfat
črn železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Intrauterini dostavni sistem je pakiran v termično obdelan pretisni omot s folijo, ki se jo lahko odstrani.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01031/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 25.08.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.1.2021