

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Mirena 20 mikrograma/24 sata intrauterini sustav

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 sustav sadrži 52 mg levonorgestrela.

Početno oslobađanje levonorgestrela je 20 mikrograma/24 sata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intrauterini sustav s postupnim oslobađanjem djelatne tvari.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Idiopatska menoragija.

Zaštita od hiperplazije endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Mirena intrauterini sustav umeće se u šupljinu maternice i djelotvoran je tijekom 6 godina u indikaciji kontracepcija te 5 godina u indikacijama idiopatska menoragija i zaštita od hiperplazije endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom.

Pedijatrijska populacija

Mirena intrauterini sustav nije indiciran za primjenu prije menarhe.

Starija populacija

Ovaj lijek nije ispitivan u žena dobi iznad 65 godina.

Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

Ovaj lijek je kontraindiciran u žena s akutnom bolesti jetre ili tumorom jetre (vidjeti dio 4.3).

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Ovaj lijek nije ispitivan u žena s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Kada se koristi u zaštiti endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom, klinički podaci (iz kliničkih ispitivanja provedenih u 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*). U žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje, ovaj lijek može se primjenjivati u kombinaciji s oralnim ili transdermalnim pripravcima estrogena bez progestagena. Prije korištenja ovog lijeka moraju se proučiti informacije o estrogenskoj komponenti HRT-e, jer se moraju razmotriti važni rizični faktori povezani s korištenjem HRT-e, kao što je rizik od raka endometrija, raka dojke i venskih tromboembolijskih incidenata.

• **Umetanje i uklanjanje / zamjena**

Ovaj lijek se nalazi u sterilnom pakiranju, koje se ne smije otvarati sve do umetanja. Otvorenim sustavom potrebno je rukovati uz aseptičke mjere opreza. Ako je rub sterilne vrećice oštećen, proizvod se mora zbrinuti.

Strogo se preporučuje da ovaj sustav umeće samo liječnik (zdravstveni radnik) koji ima iskustva s umetanjem i/ili koji ima dostatnu izobrazbu o umetanju.

Mirena sustav se isporučuje s podsjetnikom za korisnicu u vanjskoj kutiji. Ispunite podsjetnik za korisnicu i dajte je korisnici nakon umetanja.

U žena reproduktivne dobi ovaj sustav se treba umetnuti u šupljinu maternice u razdoblju od sedam dana nakon početka menstruacije. Ovaj sustav može se zamijeniti novim sustavom u bilo koje vrijeme ciklusa. Sustav 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 tjedana nakon poroda. Ako je involucija znatno odgođena, valja razmisliti o odgodi umetanja sve do 12 tjedana nakon poroda. U slučaju otežanog umetanja i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tijekom 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 (vidjeti dio 4.4).

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

Ovaj lijek uklanja se tako da se niti lagano povuku forcepsom. Ako niti nisu vidljive, a sustav se nalazi u unutrašnjosti maternice, može se ukloniti primjenom uskog tenakuluma. To može zahtijevati dilataciju cervikalnog kanala ili drugi kirurški zahvat.

Sustav treba ukloniti nakon 6 godina ako se primjenjuje u indikaciji kontracepcija te nakon 5 godina u indikacijama idiopatska menoragija i zaštita od hiperplazije endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom. Ako korisnica želi nastaviti s primjenom iste metode, novi sustav može se umetnuti istom prigodom.

Ako trudnoća nije poželjna, u žena reproduktivne dobi uklanjanje treba izvesti unutar 7 dana od početka menstruacije, uz uvjet da žena ima redovite menstruacije. Ako je sustav uklonjen u neko drugo vrijeme ciklusa ili žena nema redovite menstruacije, a unutar tjedan dana je imala spolni odnos, postoji rizik od trudnoće. Kako bi se osigurala neprekinuta kontracepcijska zaštita, odmah treba umetnuti novi sustav ili treba započeti s drugom metodom kontracepcije.

Nakon uklanjanja ovog lijeka, potrebno je provjeriti je li sustav intaktan. Tijekom 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 sustava. Izbočine horizontalnih krakova obično sprečavaju potpuno odvajanje cilindra od okomitog T-sustava.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću (vidjeti dio 4.6.),
- tumori osjetljivi na progestagen, 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 s povećanom sklonosti infekcijama,
- cervikalna displazija,
- maligni tumori maternice ili vrata maternice,
- abnormalno vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka,
- prirođene ili stečene anomalije maternice, uključujući fibroide koji mogu ometati umetanje i/ili zadržavanje intrauterinog sustava (ako oni mijenjaju šupljinu maternice),
- akutni malignomi koji zahvaćaju krv ili leukemije (osim u remisiji),
- nedavna bolest trofoblasta dok razine hCG ostaju povišene,
- akutna bolest jetre ili tumor jetre,

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Korištenje ovog lijeka u kombinaciji s estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju:

U slučaju kad se ovaj sustav koristi zajedno s 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 s oprezom nakon savjetovanja s liječnikom specijalistom ginekologom ili treba razmotriti uklanjanje sustava ako je prisutno ili se pojavi bilo koja od ovih stanja:

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

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

Mirena intrauterini sustav je potrebno koristiti s oprezom u 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 u bolesnica koje boluju od šećerne bolesti. Međutim, općenito nema potrebe mijenjati terapijski režim u žena sa šećernom bolešću koje koriste intrauterini sustav 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 s uznapredovalom atrofijom maternice.

Liječnički 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 pakiranju, i nuspojavama ovog lijeka. Treba obaviti liječnički pregled, uključujući uzimanje obiteljske i osobne anamneze, mjerenje krvnog tlaka i pulsa, ginekološki pregled i pregled dojki. Citološki razmaz vrata maternice treba napraviti ako je prema procjeni liječnika to potrebno. Potrebno je isključiti postojanje trudnoće te spolno prenosivih bolesti, a genitalne infekcije treba uspješno izliječiti. Žene se mora 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 njezine unutrašnjosti. Pozicioniranje ovog lijeka u fundus maternice iznimno je važno kako bi se osiguralo ravnomjerno izlaganje endometrija progestagenu, spriječilo izbacivanje te povećala djelotvornost. Stoga je važno pomno slijediti upute za umetanje. Tehnika umetanja Mirena intrauterinog sustava drukčija je od tehnika umetanja ostalih intrauterinih sustava te zbog toga treba poseban naglasak staviti na uvježbavanje ispravne tehnike umetanja. Umetanje i uklanjanje mogu biti povezani s boli i krvarenjem. Postupak može izazvati nesvjesticu vazovagalnom reakcijom ili konvulzije u bolesnica koje boluju od epilepsije.

Ženu je potrebno ponovno pregledati 4 do 12 tjedana nakon umetanja ovog sustava, a nakon toga jedanput godišnje ili više puta, ako je to klinički indicirano.

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

Ovaj lijek nije pogodan kao postkoitalna kontracepcija.

Nepravilno i točkasto krvarenje često je tijekom prvih mjeseci terapije te se stoga preporučuje isključiti patologiju endometrija prije umetanja ovog sustava.

Ako žena nastavi s primjenom Mirena intrauterinog sustava umetnutog ranije za kontracepciju, u slučaju poremećaja krvarenja koji se javljanju nakon početka nadomjesnoga liječenja estrogenom potrebno je isključiti patološke promjene endometrija.

Ako se nepravilnosti u krvarenju razviju tijekom produljenoga liječenja, moraju se poduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere.

Oligomenoreja i amenoreja

U žena reproduktivne dobi, oligomenoreja i/ili amenoreja razvijaju se postupno u približno 20% korisnica. Do kraja šeste godine primjene Mirena intrauterinog sustava, oligomenoreja se javila u 31%, a amenoreja u 24% korisnica Mirena sustava. Treba razmotriti mogućnost trudnoće ako se menstruacija ne javi unutar šest tjedana od početka prethodne. Nije potrebno ponavljanje testa za trudnoću u ispitanica s amenorejom ako nisu prisutni drugi znakovi trudnoće.

Kada se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s kontinuiranim estrogenskim nadomjesnim liječenjem, tijekom prve godine postupno u većine žena dolazi do prestanka krvarenja.

Infekcija zdjelice

Cijev za umetanje sprječava kontaminaciju Mirena intrauterinog sustava mikroorganizmima tijekom umetanja te je kompletan sustav za inserciju osmišljen na način da smanji rizik od infekcije. Kod korisnica bakrenih intrauterinih uložaka, 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 kirurških postupaka, teška infekcija ili sepsa (uključujući streptokoknu sepsu streptokokom grupe A) se mogu javiti nakon umetanja intrauterinog uložka, iako je to iznimno rijetko.

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

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

Izbacivanje sustava

Simptomi djelomičnog ili potpunog izbacivanja bilo kojeg IUS-a mogu uključivati krvarenje ili bol. Ipak, ovaj sustav može biti izbačen iz maternične šupljine, a da bolesnica to i ne zapazi, što dovodi do gubitka zaštite od začeća. Djelomično izbacivanje može smanjiti učinkovitost ovog lijeka. Kako ovaj lijek smanjuje jačinu menstrualnoga krvarenja, jačanje krvarenja može upućivati na izbacivanje sustava.

Mirena intrauterini sustav koji nije na mjestu treba ukloniti. Istom prigodom može se umetnuti novi sustav.

Ženu treba savjetovati kako se provjeravaju niti za odstranjivanje sustava.

Izgubljene niti

Ako niti za odstranjivanje sustava nisu vidljive u vratu maternice na pregledima nakon umetanja, treba isključiti trudnoću. Moguće je da su niti uvučene u maternicu ili cervikalni kanal i mogu se ponovno pojaviti tijekom sljedeće menstruacije. Ako je trudnoća isključena, niti se obično mogu locirati nježnim pregledom odgovarajućim instrumentom. Ako se ne mogu pronaći, mora se razmotriti mogućnost izbacivanja ili perforacije. Kako bi se odredio točan položaj sustava, može se primijeniti dijagnostičiranje ultrazvukom. Ako ultrazvuk nije dostupan ili se ne uspije odrediti točan položaj sustava, mogu se primijeniti rentgenske zrake kako bi se ovaj sustav locirao.

Perforacija

Mogu se javiti perforacija ili penetracija tijela ili vrata maternice intrauterinim sustavom, najčešće tijekom umetanja, iako može biti da se ne otkriju odmah već tek nakon nekog vremena te mogu smanjiti djelotvornost ovog sustava. To može biti povezano s teškom boli i kontinuiranim krvarenjem. Takav sustav se mora što prije odstraniti; možda će biti potreban operativni zahvat.

U velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju u korisnica intrauterinih uložaka (N = 61,448 žena), tijekom jednogodišnjeg razdoblja promatranja, incidencija perforacija bila je 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 s uloškom Mirena intrauterini sustav i 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) na 1000 umetanja u kohorti s bakrenim intrauterinim ulošcima.

Ispitivanje je pokazalo da su i dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 tjedana nakon poroda povezani s povišenim rizikom od perforacije (vidjeti Tablicu 1). Oba čimbenika rizika bili su neovisni o tipu umetnutog intrauterinog uložka.

Tablica 1: Incidencija perforacije na 1000 umetanja za cijelu ispitivanu kohortu promatranu tijekom 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 $\leq$ 36 tjedana 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 tjedana nakon poroda	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 umetanja)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41910 umetanja)

Produljenjem razdoblja promatranja u podskupini ovog ispitivanja na 5 godina (N=39 009 žena s umetnutim Mirena sustavom ili bakrenim intrauterinim uloškom; za 73% tih žena bila je dostupna informacija za svih 5 godina praćenja) incidencija perforacija otkrivenih u bilo koje vrijeme tijekom cijelog 5-godišnjeg razdoblja bila je 2,0 (95% CI: 1,6 –2,5) na 1000 umetanja. Dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 tjedana nakon poroda potvrđeni su kao čimbenici rizika također i u podskupinama praćenim 5 godina.

Rizik od perforacije može biti povišen u žena s fiksiranom maternicom u retroverziji.

Ponovni pregled nakon umetanja treba slijediti prethodno navedene smjernice u dijelu pod nazivom “Liječnički pregled / savjetovanje” i može se prilagoditi u žena s čimbenicima rizika za perforaciju ako je klinički indicirano.

Rak dojke

Meta analiza 54 epidemiološka ispitivanja zabilježila je blagi porast relativnog rizika (RR= 1,24) od nastanka raka dojke dijagnosticiranog u žena koje trenutno primjenjuju kombinirane oralne kontraceptive, uglavnom pripravke estrogena i progestagena. Povećan rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Rak dojke je rijedak u žena mlađih od 40 godina te je povećan broj dijagnosticiranja raka u sadašnjih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveopći rizik od nastanka raka dojke. Moguće je da je rizik od dijagnosticiranja raka dojke u korisnica preparata koje sadrže samo progestagen sličan kao onaj povezan s kombiniranim oralnim kontraceptivima. Ipak, za pripravke koji sadrže samo progestagen dokaz se temelji na manjoj populaciji korisnica te je tako manje uvjerljiv nego onaj za kombinirane oralne kontraceptive.

Rizik za žene u post-menopauzi

Rizik od raka dojke je povećan u žena u postmenopauzi koje koriste sistemsku (npr. oralnu ili transdermalnu) hormonsku nadomjesnu terapiju (HRT). Rizik je veći kod kombiniranog liječenja estrogenima i progestagenima nego liječenja samo estrogenima. Za dodatne podatke treba konzultirati 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 potrebno je razmotriti u slučaju boli u donjem dijelu abdomena – posebno u vezi s izostankom menstruacije ili u žena s amenorejom koje počnu krvariti. Apsolutni rizik za ektopičnu trudnoću u žena koje imaju ovaj sustav je nizak zbog ukupne smanjene vjerojatnosti trudnoće u odnosu na žene koje ne koriste nikakvu kontracepciju. U velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju s razdobljem promatranja od godine dana, učestalost ektopičnih trudnoća s ovim sustavom bila je 0,02 %. U kliničkim ispitivanjima apsolutna stopa ektopične trudnoće u korisnica ovo lijeka bila je približno 0,1% na godinu u usporedbi sa stopom u žena koje ne koriste kontracepciju gdje je 0,3-0,5% na godinu. Ipak, ako žena zatrudni s umetnutim Mirena intrauterinim sustavom, relativna vjerojatnost da je ta trudnoća ektopična je povećana.

Nepravilna krvarenja

Kroz 3-6 mjeseci korištenja Mirena intrauterinog sustava dolazi do značajnog smanjenja gubitka krvi menstruacijom. Pojačano menstrualno krvarenje ili neočekivano krvarenje mogu biti znak izbacivanja

sustava. Ako obilno menstrualno krvarenje traje, ženu treba ponovno pregledati. Potrebno je napraviti ultrazvučni pregled maternice. Treba razmotriti i biopsiju endometrija.

Rizik u žena u predmenopauzi

Prije umetanja ovog sustava preporuča se isključiti patologiju endometrija jer se u žena u predmenopauzi može javiti nepravilno krvarenje/točkasto krvarenje kroz prve mjesece liječenja.

Rizik u žena u postmenopauzi

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

Kada je potrebno provjeriti je li žena u reproduktivnoj dobi trudna:

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

Ovaj lijek značajno smanjuje gubitak krvi menstruacijom kroz 3 do 6 mjeseci liječenja. Ako 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 s perforacijom folikula uobičajeni u žena reproduktivne dobi. Ponekad je atrezija folikula odgođena te se folikulogeneza može nastaviti. Ovi povećani folikuli ne mogu se razlikovati klinički od cista jajnika. Povećani folikuli zabilježeni su u približno 12% žena koje koriste Mirena intrauterini sustav. Većina je tih folikula je asimptomatska, iako neke mogu biti praćene bolovima u zdjelici ili dispareunijom.

U većini slučajeva povećani folikuli spontano nestanu tijekom dva do tri mjeseca promatranja. Ako se to ne dogodi, preporučuje se kontinuirano praćenje ultrazvukom ili druge dijagnostičko-terapijske mjere. Rijetko može biti potrebna kirurška intervencija.

Psihijatrijski poremećaji

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 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 liječniku.

Pedijatrijska populacija

Mirena intrauterini sustav nije indiciran za primjenu prije menarhe.

Pomoćne tvari

T-sustav Mirena intrauterinog sustava sadrži barijev sulfat koji sustav čini vidljivim pri pregledu rentgenskim zrakama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Tvari koje povećavaju klirens levonorgestrela, npr:

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin i moguće također okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin i proizvodi koji sadrže gospinu travu.

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

Tvari s promjenjivim učinkom na klirens levonorgestrela

Kada se primjenjuju istovremeno sa spolnim hormonima, mnogi inhibitori proteaze HIV-a/HVC-a i inhibitori nenukleozidne reverzne transkriptaze mogu povišiti ili sniziti koncentracije progestina u plazmi.

Tvari koje smanjuju klirens levonorgestrela (inhibitori enzima), npr:

Jaki i umjereni inhibitori enzima CYP34, kao što su azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpa mogu povišiti koncentracije progestina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena Mirena intrauterinog sustava u trudnoći ili ako se sumnja na trudnoću je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Ako žena ostane trudna kada ima umetnut Mirena intrauterini sustav, sustav se mora što prije ukloniti zbog toga što bilo koji intrauterini kontraceptiv ostavljen na mjestu djelovanja može povećati rizik od pobačaja ili prijevremenog poroda. Uklanjanje ovog sustava ili pregled maternice odgovarajućim instrumentom može također rezultirati spontanom pobačajem. Treba isključiti ektopičnu trudnoću. Ako žena želi nastaviti trudnoću, a sustav se ne može ukloniti, treba biti obaviještena o rizicima za pobačaj, sepsu, prijevremeni porod i mogućim posljedicama prijevremenog poroda za dijete. Takvu trudnoću također potrebno je strogo nadzirati. Ženi treba savjetovati da prijavi sve simptome koji ukazuju na komplikacije u trudnoći, kao što su grčevita bol u abdomenu s vrućicom, zimica, krvarenje, vaginalni iscjedak.

Uz to, ne može se isključiti povećani rizik od učinka virilizacije na ženski fetus zbog intrauterine izloženosti levonorgestrelu. Zabilježeni su izolirani slučajevi maskulinizacije vanjskih genitalija ženskog fetusa nakon lokalne izloženosti levonorgestrelu tijekom trudnoće s umetnutim intrauterinim sustavom koji otpušta levonorgestrel.

Dojenje

Dnevna doza levonorgestrela i koncentracije u krvi su niže s ovim lijekom nego s drugim hormonskim kontraceptivima, iako je levonorgestrel nađen u mlijeku dojilja. Oko 0,1% levonorgestrela prelazi dojenčetu tijekom dojenja. Ipak, nije vjerojatno da će postojati rizik za dijete s dozom koja se otpušta iz Mirena intrauterinog sustava kada je on umetnut u unutrašnjost maternice. Čini se da nema štetna učinka na rast ili razvoj djeteta kada se ovaj sustav primjenjuje 6 tjedana nakon poroda. Metoda primjene samo progestagena ne utječe na kvalitetu ili kvantitetu mlijeka dojilja. Krvarenje iz maternice zabilježeno je u rijetkim slučajevima kod žena koje koriste ovaj sustav.

Dojenje za vrijeme umetanja intrauterinog sustava rizični je faktor za perforaciju uterusa.(vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog sustava, plodnost u žena se vraća u uobičajeno stanje (vidjeti dio 5.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Neželjeni učinci su češći tijekom prvih mjeseci nakon umetanja, i smanjuju se kako vrijeme prolazi. Uz nuspojave navedene u dijelu 4.4., sljedeće nuspojave prijavljene su u korisnica Mirena intrauterinog sustava.

Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte nuspojave ($\geq 1/10$) uključuju krvarenje maternice/ menstrualno krvarenje, točkasto krvarenje, oligomenoreju, amenoreju i benigne ciste jajnika.

U žena reproduktivne dobi prosječni broj dana/mjeseci s točkastim krvarenjem smanjuje se postupno od 9 na 4 dana tijekom prvih 6 mjeseci primjene. Postotak žena s produljenim krvarenjem (više od 8 dana) smanjuje se s 20% na 3% tijekom prva tri mjeseca primjene. U kliničkim ispitivanjima tijekom prve godine primjene, u 17% žena javila se amenoreja u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Do kraja šeste godine primjene Mirena intrauterinog sustava, produljeno krvarenje javilo se u 2%, a nepravilno krvarenje u 15% korisnica Mirena sustava; amenoreja se javila u 24%, a povremeno krvarenje u 31% korisnica Mirena intrauterinog sustava.

Kada se koristi u kombinaciji s estrogenskim nadomjesnim liječenjem, većina peri- i post- menopauzalnih korisnica Mirena intrauterinog sustava iskusi je točkasto i nepravilno krvarenje tijekom prvih mjeseci liječenja. Nakon toga se krvarenje smanjilo i oko 40% korisnica nije imalo uopće krvarenje tijekom zadnja 3 mjeseca prve godine liječenja. Poremećaji krvarenja bili su učestaliji u perimenopauzalnih korisnica u usporedbi s postmenopauzalnim korisnicama.

Učestalost benignih cisti jajnika ovisi o primijenjenoj dijagnostičkoj metodi, i u kliničkim ispitivanjima povećani folikuli su utvrđeni u 12% ispitanica koje su primjenjivale Mirena intrauterini sustav. Većina folikula je bila asimptomatska i nestala je unutar 3 mjeseca.

Učestalosti nuspojava prijavljenih za Mirena intrauterini sustav prikazane su u tablici. Učestalosti su definirane na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

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

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 prikazuje nuspojave prema MedDRA sistemsko organskoj klasifikaciji (MedDRA SOCs). Učestalosti su grube incidencije događaja promatranih u kliničkim ispitivanjima u indikacijama kontracepcija i idiopatska menoragija / obilno menstrualno krvarenje, koje je uključivalo 5091 žena i 13320 godina korištenja u žena.

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima u indikaciji zaštita od hiperplazije endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom (uključujući 511 žena i 1218,9 godina korištenja u žena) zabilježene su u sličnim učestalostima, osim ako nije označeno drugačije.

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju i angioedem
Psijhijatrijski		Depresivno			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
poremećaji		raspoloženje/depresija Nervoza Smanjeni libido			
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Migrena		
Krvožilni poremećaji		Omaglica			
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu Mučnina	Distenzija u abdomenu		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne	Alopecija Hirzutizam Pruritus Ekcem Kloazma / hiperpigmentacija kože		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Benigne ciste jajnika, Promjene u krvarenju, uključujući pojačano i smanjeno menstrualno krvarenje, točkasto krvarenje, oligomenoreju i amenoreju	Bol u zdjelici Dismenoreja Vaginalni iscjedak Vulvovaginitis Napetost u dojkama Bol u dojkama Izbacivanje intrauterinog kontraceptivnog sustava	Perforacija maternice* Upalna bolest zdjelice Endometritis Cervicitis/PAPA razmaz normalan, stupanj II		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Edem		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Pretrage		Porast tjelesne težine			Povišeni krvni tlak

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 u korisnica intrauterinih uložaka, a koje je pokazalo da su dojenje u vrijeme umetanja i umetanje do 36 tjedana nakon poroda neovisni čimbenici rizika za nastanak perforacije (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima sa sustavom Mirena koja su isključivala dojilje učestalost perforacije bila je „rijetka“.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije i infestacije

Prijavljeni su slučajevi sepse (uključujući streptokoknu sepsu streptokokom grupe A) nakon umetanja intrauterinih sustava (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Trudnoća, puerperij i perinatalna stanja

Kada žena ostane trudna s lijekom Mirena intrauterini sustav *in situ*, relativni rizik od nastanka ektopične trudnoće je povećan (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Partner može osjetiti niti za uklanjanje tijekom spolnog odnosa.

Prijavljeni su slučajevi raka dojke (učestalost nepoznata, vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Sljedeće nuspojave zabilježene su pri umetanju ili uklanjanju Mirena intrauterinog sustava: bol pri umetanju/uklanjanju, krvarenje pri umetanju/uklanjanju, vazovagalne reakcije praćene vrtoglavicom i nesvjesticom povezane s umetanjem. Umetanje/uklanjanje može uzrokovati napadaj u bolesnica s epilepsijom.

Pedijatrijska populacija

Mirena intrauterini sustav nije indiciran za primjenu prije menarhe.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki pripravci, plastični intrauterini uložak s progestagenom, ATK oznaka: G02BA03

Mehanizam djelovanja

Levonorgestrel je progestagen s anti-estrogenskom 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 sustav koji postupno oslobađa djelatnu tvar. Na taj način moguće je lokalno, u ciljni organ, primijeniti vrlo niske doze djelatne tvari.

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. Tijekom uporabe ovog lijeka zabilježene su morfološke promjene endometrija i slaba lokalna reakcija organizma na strano tijelo. Veća gustoća cervikalne sluzi sprečava prolazak spermija kroz cervikalni kanal. Lokalni uvjeti maternice i jajovoda inhibiraju pokretljivost i funkciju spermija, sprečavajući oplodnju. U nekih žena ovulacija je inhibirana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva proučavana je u 5 većih kliničkih ispitivanja na 3330 žena koje ga koriste. Pearl indeks nakon jedne godine bio je otprilike 0,2, a ukupna stopa neuspjeha kroz 5 godina otprilike 0,7%. U kliničkom ispitivanju s 362 žene koje su primjenjivale Mirena intrauterini sustav ispitivana je njegova kontracepcijska djelotvornost nakon pete godine primjene. Tijekom primjene Mirena sustava u šestoj godini, Pearl indeks bio je 0,35 [95% CI (0,01; 1,95)].

Tablica 3: Ukupna stopa neuspjeha (%) i Pearl Index

Godina	Ukupna stopa neuspjeha (%)*	Pearl Indeks
Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva između 1. i 5. godine (N= 3330, podaci prikupljeni u ispitivanjima djelotvornosti ovog lijeka kao kontraceptiva do 5 godina)		
1. godina	0,20	0,21
Između 1. i 5. godine	0,71	
Djelotvornost ovog lijeka kao kontraceptiva (N=362, produljeno ispitivanje s lijekom Mirena)		
6. godina	0,29	0,35

*Kaplan Meierova metoda

Stope neuspjeha također obuhvaćaju i trudnoće uzrokovane neuočenim izbacivanjima intrauterinog sustava i perforacijama. Sličan kontraceptivni učinak zabilježen je i u opširnim postmarketinškim ispitivanjima koja su obuhvatila više od 17000 žena koje koriste Mirena intrauterini sustav. Kako korištenje ovog lijeka ne zahtjeva dnevni unos, odnosno suradljivost korisnika, stope trudnoća u „redovitim uvjetima“ slične su onima opaženim u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

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

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

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

Djelotvornost ovog lijeka u sprječavanju hiperplazije endometrija tijekom kontinuirane terapije estrogenom pokazala se jednako neovisnom o tome 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 sustav u perimenopauzi ili postmenopauzi, kroz period opservacije do 4 godine nije zamoćena hiperplazija endometrija.

Uzorci krvarenja

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Djelatna tvar ovog lijeka je levonorgestrel. Levonorgestrel se direktno otpušta u materničnu šupljinu. Procijenjena *in vivo* brzina otpuštanja u različitim vremenskim točkama navedena je u Tablici 3.

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

Vrijeme	Procijenjena <i>in vivo</i> brzina otpuštanja (mikrograma/24 sata)
Početno	20
1 godina nakon umetanja	18
5 godina nakon umetanja	10
6 godina nakon umetanja	9
Prosjek tijekom 5 godina	15
Prosjek tijekom 6 godina	15

Apsorpcija

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

Nakon umetanja ovog sustava, levonorgestrel je mjerljiv u serumu nakon sat vremena. Vršna koncentracija se postiže unutar 2 tjedna nakon umetanja. U skladu s opadajućom brzinom otpuštanja, u žena reproduktivne

dobi tjelesne mase iznad 55 kg, medijan koncentracije levonorgestrela u serumu opada s 206 pg/ml (interkvartilni raspon: 151 pg/ml do 264 pg/ml) nakon 6 mjeseci na 194 pg/ml (146 pg/ml do 266 pg/ml) nakon 12 mjeseci i na 131 pg/ml (113 pg/ml do 161 pg/ml) nakon 60 mjeseci. Nakon 72 mjeseca (6 godina) medijan koncentracije levonorgestrela bio je do 113 pg/ml (87,3 pg/ml do 155 pg/ml).

Visoka koncentracija lijeka u materničnoj šupljini stvara visoki koncentracijski gradijent kroz endometriju prema miometriju (gradijent endometrija naprama 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 – engl. *sex hormone-binding globulin*). Manje od 2% cirkulirajućeg levonorgestrela je prisutno u obliku slobodnog steroida. Levonorgestrel se visokim afinitetom veže na SHBG. Sukladno tome, promjene u koncentraciji SHBG-a u serumu rezultiraju povišenjem (pri višim koncentracijama SHBG-a) ili sniženjem (pri nižim koncentracijama SHBG-a) ukupne koncentracije levonorgestrela u serumu. Koncentracija SHBG-a opada u prosjeku između 20-30% tijekom prvog mjeseca nakon početka primjene Mirena sustava, ostaje stabilna tijekom prve godine i polako se povisuje nakon toga. Tijekom šeste godine primjene, koncentracija SHBG-a ostala je stabilna. 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 povisuje koncentraciju levonorgestrela. U žena reproduktivne dobi s malom tjelesnom masom (37 do 55 kg), medijan koncentracije levonorgestrela u serumu je oko 1,5 puta viši.

U žena u postmenopauzi koje koriste ovaj lijek u kombinaciji s neoralnim estrogenim liječenjem, medijan koncentracije levonorgestrela u serumu opada s 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 s 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 skupine i hidroksilacija na pozicijama 2 α , 1 β i 16 β , 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 usporedbi s 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 fecesom i urinom u omjeru izlučivanja oko 1:1. Poluvrijeme izlučivanja, uglavnom određeno metabolitima, je oko 1 dan.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika levonorgestrela ovisi o koncentraciji SHBG-a na kojeg utječu estrogeni i androgeni. Sniženje koncentracije SHBG-a dovodi do sniženja 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 s anti-estrogenskom aktivnošću. Podaci o sigurnosti nakon sustavne primjene dobro su dokumentirani. Ispitivanja u majmuna s intrauterinim oslobađanjem levonorgestrela tijekom 9 do 12 mjeseci potvrdilo je lokalno farmakološko djelovanje s dobrom lokalnom

podnošljivošću i bez znakova sustavne toksičnosti. U kunića nakon intrauterine primjene levonorgestrela nije zapažena embriotoksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

polidimetilsiloksan elastomer
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
polietilen
barijev sulfat
željezov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne postoje posebne mjere pri čuvanju lijeka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje sadrži jedan sterilan intrauterini sustav s postupnim oslobađanjem djelatne tvari s integriranim aplikatorom u termički oblikovanom PETG/PE blisteru s odvojivim pokrovom, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mirena intrauterini sustav se nalazi u sterilnom pakiranju, koje ne treba otvarati sve do umetanja. Otvorenim sustavom treba rukovati uz aseptičke mjere opreza. Ako se rub sterilne vrećice ošteti, proizvod treba ukloniti. Posebne upute za umetanje nalaze se u pakiranju. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-494254913

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. kolovoza 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. kolovoz 2021.