

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9800344
Разрешение №	65383
BG/MA/MP -	31-05-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мирена 20 микрограма/24 часа вътрематочна лекарстводоставяща система
Mirena 20 micrograms/24 h intrauterine delivery system

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: левоноргестрел (*levonorgestrel*) 52 mg. Средната *in vivo* скорост на отделяне е 20 микрограма/24 часа през първата година.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вътрематочна лекарстводоставяща система (IUS).

Продуктът се състои от бяла или почти бяла лекарствена сърцевина, покрита с полу-прозрачна мембрана, която е прикрепена към вертикалното рамо на Т-образното тяло. Бялото Т-образното тяло има примка в края на вертикалното рамо и две хоризонтални рамена в другия край. Към примката са прикрепени кафяви подвижни нишки. Вертикалното рамо на IUS е разположено в апликационна тръба на върха на апликатор. Т-участъка на Мирена съдържа бариерен сулфат, който се визуализира при рентгеново изследване. Системата (IUS) и апликаторът не съдържат видими примеси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрацепция.

Идиопатична менорагия.

Протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Педиатрична популация

Няма приложимо показание за употребата на Мирена преди менархе.

Начин на приложение

Мирена се поставя в маточната кухина. Ефективна е в продължение на 8 години за показанието контрацепция и 5 години за показанията идиопатична менорагия и протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия. За намиране точният момент на отстраняване/замяна вижте точка „Отстраняване/Замяна“.

При жени на хормонозаместителна терапия Мирена може да се използва в комбинация с перорални или трансдермални естрогенови продукти, които не съдържат прогестагени.

Поставяне и отстраняване/замяна

Мирена се предлага в стерилна опаковка, която не бива да се отваря, докато това не е необходимо за поставянето ѝ. При отворена опаковка, с продукта трябва да се борави като се вземат мерки за асептичност. Ако стерилността на опаковката е нарушена, продуктът трябва да се унищожи.



Мирена се доставя с напомняща карта за пациента във външната картонена опаковка. Попълнете напомнящата карта за пациента и я дайте на пациентката след поставянето.

Поставяне

Строго се препоръчва Мирена да се поставя само от медицински специалисти, които имат опит в поставянето и/или са достатъчно обучени за поставяне на Мирена.

Преди поставяне, пациентката трябва да бъде внимателно прегледана за наличие на противопоказание за поставяне на ВМС. Изключете бременност преди поставяне. Вземете предвид възможността за овулация и зачеване преди употреба на този продукт. Мирена не е подходяща за посткоитална контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4 под Медицински преглед/консултация).

Таблица 1: Кога да поставим Мирена на жени в репродуктивна възраст

Първоначално поставяне на Мирена	- Мирена трябва да се постави в маточната кухина в рамките на 7 дни след започване на менструацията. В този случай Мирена предоставя контрацептивна защита след поставяне и не е необходима допълнителна контрацепция. - Ако поставяне в рамките на 7 дни от началото на менструацията не е възможно или жената има нередовен цикъл, Мирена може да бъде поставена по всяко време през менструалния цикъл при условие, че медицинският специалист може със сигурност да изключи възможността за предшестваща бременност. Въпреки това, в този случай не е надеждно осигурена незабавна контрацептивна защита след поставяне. По тази причина трябва да се използва бариерен метод за контрацепция или пациентката трябва да се въздържа от вагинален полов акт през следващите 7 дни, за да предотврати бременност.
Поставяне след раждане	В допълнение на инструкциите по-горе (Първоначално поставяне на Мирена): След раждане поставянето трябва да бъде отложено, докато матката претърпи пълно обратно развитие, при всички случаи не по-рано от 6 седмици след раждане. В случай, че обратното развитие е значително забавено, трябва да се изчака до 12 седмици след раждане.
Поставяне след аборт през първия триместър	Мирена може да бъде поставена непосредствено след аборт, извършен в първия триместър. В този случай не е необходима допълнителна контрацепция.
Замяна на Мирена	Мирена може да се замени с нова система по всяко време на менструалния цикъл. В този случай не е необходима допълнителна контрацепция.
Преминаване от друг контрацептивен метод (напр. комбиниран хормонален контрацептив, имплант)	- Мирена може да бъде поставена незабавно, ако е сигурно, че жената не е бременна. - Нужда от допълнителна контрацепция: Ако са минали повече от 7 дни от както е започнало менструално кървене, жената трябва да се въздържа от вагинален полов акт или да използва допълнителна контрацепция през следващите 7 дни.



В случаи на трудно поставяне и/или силна болка и кървене по време на или след поставяне, трябва да се вземе предвид възможността от перфорация и трябва да се вземат подходящи мерки като физикален и ултразвуков преглед.

След поставяне, жената трябва да се прегледа след 4 до 12 седмици, за да се проверят нишките и да се гарантира, че изделието е в правилна позиция. Само физикален преглед (включително проверка на нишки) може да не е достатъчен за изключване на частична перфорация.

Когато се използва за протекция на ендометриума по време на хормонозаместителна терапия, Мирена може да се постави по всяко време при жени в аменорея и през последните дни на менструацията или ациклично кървене при останалите жени.

Отстраняване/Замяна

Контрацепция: Системата трябва да бъде отстранена или заменена след 8 години.

Продължаване на контрацепцията след отстраняване

- Ако жената желае да продължи да използва този контрацептивен метод, при самото отстраняване на Мирена тя може да бъде заменена с нова.
- Ако жената не желае да използва същият контрацептивен метод, но бременността е нежелана, системата трябва да се отстрани в рамките на 7 дни от началото на менструацията при жени във фертилна възраст, при положение че имат нормален менструален цикъл. Ако системата е отстранена в друго време в рамките на цикъла или жената няма нормален менструален цикъл и жената е имала полов контакт в рамките на същата седмица, съществува риск от забременяване. За да се осигури продължителна контрацепция, трябва да се започне бариерен метод на контрацепция (като презервативи), започвайки 7 дни преди отстраняване. След отстраняване, трябва да се започне веднага с новият контрацептивен метод (следвайки инструкциите за употреба на новият контрацептивен метод).

Идиопатична менорагия: Системата трябва да бъде отстранена или заменена в случай, че симптомите на идиопатична менорагия се завърнат. Ако симптомите не се завърнат след употреба от 5 години, може да се обмисли продължаване на употребата на системата. Отстранете я или я заменете най-късно след 8 години.

Протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия: Системата трябва да бъде отстранена или заменена след 5 години.

Мирена се отстранява, чрез внимателно издърпване на нишките с форцепс. Упражняването на допълнителна сила/остри инструменти по време на отстраняване може да предизвика счупване на системата. След отстраняване на Мирена, системата трябва да бъде проверена, за да се уверите, че е цяла и напълно отстранена. При затруднено отстраняване се съобщават единични случаи, при които хормоналният цилиндър се е приплъзнал над хоризонталните рамене и ги скрива заедно вътре в цилиндъра. Тази ситуация не изисква по-нататъшна интервенция, след като веднъж е установена целостта на вътрематочната система. Изпъкналите краища на хоризонталните рамене обикновено предпазват пълното отделяне на цилиндъра от Т-образното тяло. В случай, че нишките не се виждат, установете мястото на системата чрез ултразвук или друг метод. Ако системата е в маточната кухина, тя може да бъде отстранена като се използва тесен форцепс. Възможно е да се наложи дилатация на цервикалния канал или друга хирургична интервенция.

4.3 Противопоказания

- Известна или предполагаема бременност;
- Настоящо или рецидивиращо възпалително заболяване в таза;
- Инфекция на долния генитален тракт;
- Ендометрит след раждане;
- Аборт, усложнен с инфекция, през последните три месеца;



- Цервицит;
- Цервикална дисплазия;
- Малигнено заболяване на матката или маточната шийка;
- Прогестаген-зависими тумори, напр. рак на гърдата;
- Абнормно маточно кървотечение с неизяснен произход;
- Вродени или придобити аномалии на матката, включително и фибромни образувания, ако те деформират маточната кухина;
- Състояния, свързани с повишена възприемчивост към инфекции;
- Остро чернодробно заболяване или тумор на черния дроб;
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мирена може да се използва с повишено внимание след консултация с лекар-специалист или трябва да бъде отстранена, ако е налице или за пръв път възникне някое от изброените по-долу състояния:

- мигрена, фокална мигрена с асиметрична загуба на зрение или други симптоми на преходна церебрална исхемия;
- изключително силно главоболие;
- жълтеница;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- тежко артериално заболяване, като мозъчен инсулт или инфаркт на миокарда;
- остър венозен тромбоемболизъм.

Мирена може да се използва с повишено внимание при жени с вродено сърдечно заболяване или клапно засягане с риск от инфекциозен ендокардит.

Левоноргестрел в ниски дози може да повлияе глюкозния толеранс, така че при диабетички използването на Мирена изисква следене на кръвната захар.

Нередовните кървотечения могат да маскират някои симптоми и признаци на ендометриална полипоза или рак. В тези случаи трябва да се предприемат диагностични мерки.

Мирена не е метод на пръв избор при жени в постменопауза с напреднала атрофия на матката. Поради ограничената експозиция в изпитванията с Мирена за показанието протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген-заместителна терапия, наличните данни са недостатъчни, за да потвърдят или отхвърлят риска за рак на гърдата, когато Мирена се използва за това показание.

Медицински прегледи/консултации

Преди поставянето на спиралата жената трябва да бъде уведомена за ефикасността, рисковете, включително признаците и симптомите на тези рискове, както е описано в листовката за пациента и нежеланите реакции при приложението на Мирена. Трябва да се проведе физикален преглед, включващ преглед на малкия таз и преглед на гърдите. Трябва да се направи цитонамазка, според оценката на Медицинския специалист. Трябва да се изключат бременност и заболявания, предавани по полов път. Гениталните инфекции трябва да бъдат успешно лекувани. За да се прецени времето на поставяне, за изключване на бременност, вижте "Дозировка и начин на приложение". Трябва да бъдат определени положението на матката и размера на маточната кухина. Разположението на Мирена във фундуса на матката е изключително важно, за да се осигури равномерна експозиция на ендометриума на действието на прогестазена, да се предотврати изхвърляне и да се постигне максимална ефикасност. Поради това, стриктно трябва да се спазват инструкциите за поставянето. Тъй като техниката на поставяне е различна от тази при другите интраутеринни системи, специално трябва да се наблегне на обучението на правилната техника на поставяне. Поставянето и отстраняването на системата може да бъдат съпроводени с известна болка и кървене. Процедурата може да доведе до припадък като вазовагална реакция или гърчове при епилептични пациенти.



Контролни прегледи следва да се правят 4 до 12 седмици след поставянето и след това един път годишно или по-често, ако съществуват клинични индикации.

Мирена не е подходяща като посткоитален контрацептив.

Тъй като нередовното кървене/зацапване е обичайно по време на първите месеци на терапия, желателно е да се изключи патология на ендометриума преди поставянето на Мирена. В случай че системата е поставена по-рано с цел контрацепция, ако се появи кървене след започване на естроген-заместителна терапия, е необходимо да се изключи патология на ендометриума. Ако се проявят нарушения в менструалния цикъл по време на продължително лечение, трябва също така да се предприемат подходящи диагностични мерки.

Нечесто кървене/аменорея

При жени във фертилна възраст нечесто кървене и/или аменорея се развиват постепенно при 20 % от жените. В края на година 8 от употребата на Мирена, нечесто кървене и аменорея се срещат съответно при 26% и 34% от потребителите на Мирена. За възможна бременност може да се мисли, ако менструация не настъпи 6 седмици след началото на предишната менструация. При жените с аменорея повторен тест за бременност не е необходим, освен ако не го наложат други симптоми.

В случаите когато Мирена се комбинира с продължителна естроген-заместителна терапия, при повечето жени постепенно настъпва аменорея през първата година на лечение.

Инфекция в областта на малкия таз

Апликационната тръба защитава Мирена от контаминация с микроорганизми по време на поставянето ѝ в матката. Апликаторът е специално създаден, за да намали риска от инфекции. При жените, използващи медни вътрематочни противозачатъчни средства (ВМС), рискът от инфекции в тазовата област е най-висок по време на първия месец след поставянето, а след това спада. Известен рисков фактор за възпалително заболяване в тазовата област са многобройните сексуални партньори. Тазовата инфекция може да има сериозни последствия, като може да намали фертилитета и повиши риска от ектопична бременност.

Както при другите гинекологични или хирургични процедури, може да възникне тежка инфекция или сепсис (включително сепсис, предизвикан от стрептококи групаА) след поставяне на ВМС, въпреки че това е изключително рядко.

Ако жената има рекурентен ендометрит или инфекции в тазовата област или ако острата инфекция е тежка или не се повлиява от лечение в рамките на няколко дни, Мирена следва да бъде отстранена.

Препоръчват се бактериологични изследвания и наблюдение дори при дискретни симптоми на инфекция.

Изхвърляне

В рамките на клиничните проучвания с Мирена за показанието контрацепция честотата на изхвърляне на вътрематочната лекарстводоставяща система е ниска (<4% от поставените) и в същите граници, както съобщаваните за други ВМС. Симптомите на частично или пълно изхвърляне на Мирена, може да включват кървене или болка. Възможно е, обаче, системата да бъде изхвърлена от матката и без жената да забележи това и да доведе до загуба на контрацептивната защита. Тъй като Мирена намалява менструалното кървене, засилването му може да е индикация за изхвърлянето ѝ.

Рискът от изхвърляне е повишен при

- Жени с анамнеза за тежко менструално кървене (включително жени, които започват Мирена за лечение на тежко менструално кървене)



- Жени с по-висок индекс на телесната маса към момента на поставяне; този риск се увеличава постепенно с повишаване индекса на телесната маса.

Жените трябва да бъдат консултирани по отношение на възможните признаци на изхвърляне и как да проверяват нишките на Мирена, и съветвани да се свържат с лекаря си, ако не могат да напипат нишките. Трябва да се използва бариерен метод за контрацепция (като презерватив) докато не се потвърди местоположението на Мирена.

Частичното изхвърляне може да понижи ефикасността на Мирена.

Частично изхвърлената Мирена трябва да бъде отстранена. В момента на отстраняване може да се постави нова система, при условие че е изключена бременност.

Перфорация

Може да настъпи перфорация или пенетрация в тялото или в шийката на матката, като това най-често се случва по време на поставянето, въпреки че това може да бъде установено на по-късен етап и може да понижи ефективността на Мирена. В този случай системата следва да бъде отстранена; може да се наложи хирургична намеса.

В голямо проспективно сравнително неинтервенционно кохортно изпитване при потребители на ВМУ (N = 61 448 жени) с период на наблюдение 1 година, честотата на перфорация е 1,3 (95% CI: 1,1 - 1,6) на 1000 поставяния в цялата изследвана група; 1,4 (95% CI: 1,1 - 1,8) на 1000 поставяния в групата на Мирена и 1,1 (95% CI: 0,7 - 1,6) на 1000 поставяния в групата на медните ВМУ.

Удължаването на периода на наблюдение до 5 години в подгрупа на това изпитване (N=39 009 жени, използващи Мирена или медни ВМУ, 73% от тези жени са разполагали с информация през всичките 5 години от проследяването), установената честотата на перфорация по всяко време на целия 5-годишен период е била 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) на 1000 поставяния.

Кърменето по време на поставянето и поставянето до 36 седмици след раждането са потвърдени като рискови фактори и в подгрупата, които са били проследявани в продължение на 5 години.

Проучването показва, че както кърменето по време на поставяне, така и поставянето до 36 седмици след раждане са свързани с повишен риск от перфорация (виж таблица 2). Тези рискови фактори са били потвърдени в субгрупата, проследена в рамките на 5 години. Двата фактора са независими от вида на поставеното ВМУ.

Таблица 2: Честота на перфорация на 1000 поставяния за цялата изследвана група наблюдавани над 1 година, стратифицирана по време на кърмене и период от време след раждане при поставяне (раждали жени)

	Кърмещи по време на поставянето	Некърмещи по време на поставянето
Поставяне ≤ 36 седмици след раждането	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 поставяния)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 поставяния)
Поставяне > 36 седмици след раждането	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 поставяния)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41,910 поставяния)

Рискът от перфорация може да бъде увеличен при жени с фиксирана ретроверзна матка.

Повторният преглед след поставяне трябва да следва указанията, дадени по-горе в точка „Медицински преглед/консултация“, които могат да бъдат адаптирани, както е клинично показано при жени с рискови фактори за перфорация.

Рак на гърдата



При мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания се съобщава за леко повишение на относителния риск ($RR = 1,24$) от рак на гърдата, диагностициран при жени, които са използвали в момента комбинирани перорални контрацептиви (КПК), предимно продукти, съдържащи естроген-прогестаген. Допълнителният риск постепенно изчезва в продължение на 10-те години след спиране на употребата на КПК. Тъй като ракът на гърдата е рядък при жени под 40-годишна възраст, допълнителният брой на диагностициран рак на гърдата в настоящите и скорошните потребители на КПК е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Възможно е рискът от рак на гърдата при жените, използващи само прогестаген-съдържащи таблетки, да е подобен на риска, свързан с КПК. При продуктите, съдържащи само прогестаген, обаче доказателствата се основават на много по-малка популация потребители и поради това са по-малко убедителни отколкото при КПК.

Риск при жени в менопауза

Рискът от рак на гърдата се увеличава при жени в менопауза, използващи системна (т.е. перорална или трансдермална) хормонозаместителна терапия (ХЗТ). Този риск е по-висок при комбинирана ХЗТ, съдържаща естроген – прогестаген, отколкото само с естроген. Трябва да се направи справка също и с продуктовата информация на естрогенния компонент за допълнителна информация.

Извънматочна бременност

Жени с анамнеза за извънматочна бременност, оперативна намеса върху маточните тръби или тазова инфекция са изложени на по-висок риск от ектопична бременност. Вероятността за наличие на извънматочна бременност следва да се обмисли в случай на болка в долната част на корема, особено съчетана с липса на менструално кървене или когато при жена с аменорея започне кървене.

Абсолютният риск от ектопична бременност при жени, използващи Мирена е нисък, поради общата намалена вероятност от забременяване при жени използващи Мирена в сравнение с жени, които не използват никаква контрацепция. В голямо проспективно сравнително неинтервенционно кохортно проучване с период на наблюдение от една година, процентът на извънматочна бременност при използване на Мирена е 0,02%. В клинични изпитвания, абсолютната честота на поява на ектопична бременност при употреба на Мирена е приблизително 0,1 % годишно, сравнено с 0,3-0,5% годишно при жени, които не използват никаква контрацепция. Абсолютният риск от ектопична бременност при жени, използващи Мирена, е нисък. Въпреки това, когато една жена забременее с Мирена *in situ*, относителният риск от ектопична бременност се увеличава.

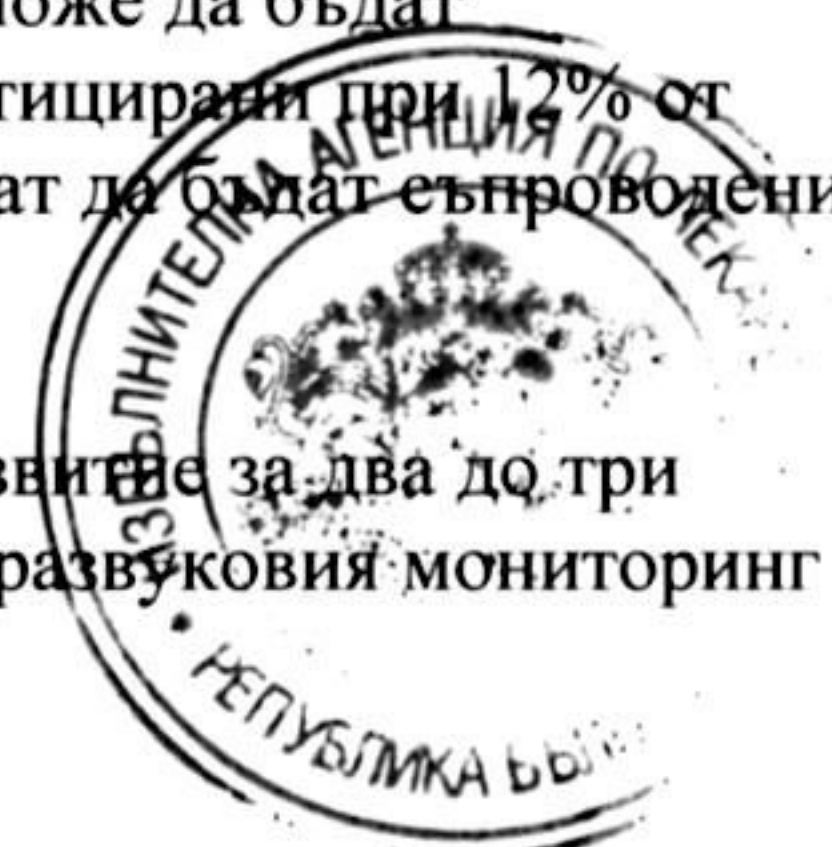
Ненапипващи се нишки

Ако при преглед краищата на нишките, с чиято помощ се отстранява Мирена, не могат да се видят в шийката на матката, първо трябва да се изключи възможността за наличие на бременност. Нишките може да са изтеглени в матката или в цервикалния канал и да излязат отново при следващата менструация. След като се изключи наличието на бременност, разположението на нишките може да бъде установено чрез внимателно сондиране с подходящ инструмент. Ако те не могат да бъдат открити, трябва да се обмисли възможността за спонтанно изхвърляне или перфорация. За уточняване на правилната позиция на системата може да се използва ултразвуково изследване. В случай, че то не може да се проведе или е неуспешно, може да се приложи рентгеново изследване за локализиране на Мирена.

Уголемени фоликули

Тъй като контрацептивният ефект на Мирена е главно локален, обикновено при жени във фертилна възраст се появяват овулаторни цикли с фоликулна руптура. Понякога атрезията на фоликулите се забавя и фоликулогенезата може да продължи. Тези уголемени фоликули не може да бъдат разграничени клинично от овариални кисти. Уголемени фоликули са диагностицирани при 12% от жените, използващи Мирена. Повечето от фоликулите са асимптомни, но могат да бъдат съпроводени с болка в малкия таз или диспареуния.

В повечето случаи уголемените фоликули претърпяват обратно спонтанно развитие за два до три месеца наблюдение. Ако това не се случи, се препоръчва продължение на ултразвуковия мониторинг



и прилагането на други диагностични/терапевтични мерки. В редки случаи може да се наложи хирургическа интервенция.

Психични нарушения:

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с медицинския си специалист в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Предпазни мерки по време на отстраняване

Упражняването на допълнителна сила/остри инструменти по време на отстраняване може да предизвика счупване на системата (вж. точка 4.2). След отстраняване на Мирена, системата трябва да бъде проверена, за да се уверите, че е цяла и напълно отстранена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се направи справка с информацията за предписване на съпътстващите лекарства, за да се идентифицират потенциалните взаимодействия.

4.5.1 Ефект на други лекарствени продукти върху Мирена

Могат да настъпят взаимодействия с лекарства, които индуцират или инхибират микрозомалните ензими, което може да доведе до повишаване или намаляване на клирънса на половите хормони.

Вещества, увеличаващи клирънса на левоноргестрел, например:

Фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и вероятно също окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион.

Влиянието на тези лекарства върху контрацептивната ефикасност на Мирена не е известно, но не се смята, че е от голямо значение поради локалния механизъм на действие.

Вещества с променливи ефекти върху клирънса на левоноргестрел:

При едновременно приложение с полови хормони много HIV/HCV протеазни и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза могат да увеличат или да намалят плазмените концентрации на прогестин.

Вещества, намаляващи клирънса на левоноргестрел (ензимни инхибитори), напр.:

Силни и умерени инхибитори на CYP3A4 като азолови противогъбични средства (например флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиди (например кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок от грейпфрут могат да повишат плазмените концентрации на прогестин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Мирена не трябва да се използва при съществуваща или подозирана бременност (вж. точка 4.3). В случай на забременяване докато се използва Мирена, системата трябва да бъде отстранена възможно най-скоро, тъй като всеки вътрематочен контрацептив, оставен *in situ*, може да повиши риска от аборт



и преждевременно раждане. Отстраняването на Мирена или изследването на матката може също да предизвика спонтанен аборт. Трябва да се изключи ектопична бременност.

Ако жената желае да продължи бременността и системата не може да бъде отстранена, тя трябва да бъде предупредена за риска и възможните последствия от преждевременно раждане за детето. Ходът на такава бременност трябва внимателно да се проследи. Жената трябва да бъде инструктирана да съобщава за всички симптоми, които показват усложнения на бременността, като спастична коремна болка с температура.

Освен това не може да се изключи повишен риск от вирилизирани ефекти при женски фетуси, поради вътрематочната експозиция на левоноргестрел. Има изолирани случаи на маскулинизация на външните гениталии при женски фетуси след локална експозиция на левоноргестрел по време на бременност с поставена левоноргестрел-освобождаваща вътрематочна система.

Кърмене

Около 0,1 % от дозата на левоноргестрел преминава в детето по време на кърмене. Малко вероятно е количеството левоноргестрел, освобождавано от поставената в матката Мирена, да представлява риск за детето. Не са регистрирани вредни ефекти върху растежа и развитието на кърмачето, когато се използва Мирена, 6 седмици след раждане. Самостоятелната терапия с прогестагени не повлиява количеството и качеството на кърмата.

Фертилитет

След отстраняване на Мирена, жените се връщат към нормалния си фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите ефекти са по-чести през първите месеци след поставянето и отзвучават при продължителна употреба. Освен нежеланите ефекти, изброени в точка 4.4, следните нежелани ефекти се съобщават при жени, използващи Мирена.

Много честите нежелани ефекти ($\geq 1/10$) включват кървене от матката/влагалището, вкл. зацапване, олигоменорея, аменорея и доброкачествени кисти на яйчника.

При фертилни жени средният брой на дни/месеци със зацапване намалява постепенно от девет на четири дни през първите шест месеца на употреба. Процентът на жените с удължено кървене (повече от осем дни) намалява от 20% на 3% през първите три месеца на употреба. В клиничните изпитвания през първата година на употреба 17% от жените са получили аменорея с продължителност от най-малко три месеца. В края на година 8 от употребата на Мирена, продължително кървене и нередовно кървене се срещат съответно при 3% и 10% от потребителите на Мирена; аменорея се среща при 34% и рядко кървене при 26% от потребителите на Мирена.

Когато Мирена се използва в комбинация с продължително лечение с естроген заместителна терапия, постепенно кървенето спира при повечето жени по време на първата година.

Честотата на доброкачествените кисти на яйчника зависи от използваните диагностични методи, а в клиничните изпитвания увеличени фоликули са диагностицирани при 12% от жените, използващи Мирена. Повечето от фоликулите са асимптомни и изчезват в рамките на три месеца.



Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблица 3 по-долу са представени нежеланите реакции по системо-органи класове на MedDRA (MedDRA SOCs). Честотите се основават на данни от клиничните изпитвания.

Нежелани реакции при клинични изпитвания при показанието протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген заместителна терапия (включващи 514 жени и 1218,9 жена-години) са наблюдавани при подобна честота, освен ако не е посочено друго в бележки под линия.

Таблица 3: нежелани лекарствени реакции

Системо-органи класове	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$)	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система					Свърхчувствителност, включително обрив, уртикария и ангиоедем
Психични нарушения		Депресивно настроение/ Депресия Понижено либидо			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена			
Съдови нарушения		Замаяност			
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки/болки в таза	Гадене			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Хирзутизъм	Алопеция		
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		Болка в гърба**			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Промени в кървенето, включително увеличаване и намаляване на менструалното кървене, зацапване, олигоменорея и аменорея Вулвовагинит* Вагинална	Инфекции на горните генитални пътища Кисти на яйчниците Дисменорея Болка в гърдите** Изхвърляне на вътрематочната	Перфорация на матката***		



	секреция*	контрацептивна система (напълно и частично)			
Изследвания		Увеличение на теглото			Повишаване на кръвното налягане

Използван е най-подходящия термин MedDRA за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

* Изпитвания за протекция на ендометриума: „чести“

** Изпитвания за протекция на ендометриума: „много чести“

*** Тази честота се основава на голямо проспективно сравнително неинтервенционално кохортно изпитване при потребители на ВМУ, което показва, че кърменето по време на поставянето и поставяне до 36 седмици след раждането са независими рискови фактори за перфорация (вижте точка 4.4). В клиничните изпитвания с Мирена, които изключват кърмачки, честотата на перфорация е „редки“.

Отделно проучване с 362 жени, които са използвали Мирена повече от 5 години показва последователен профил на нежеланите реакции между години 6 и 8.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции и инфестации

След поставяне на ВМС се съобщават случаи на сепсис (включително сепсис, предизвикан от стрептококи групаА) (виж точка 4.4).

Състояния свързани с бременността, родовия и послеродовия период:

Когато една жена забременее с Мирена *in situ*, относителният риск от ектопична бременност се повишава (виж точка - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Рискът от развитие на рак на гърдата е с неизвестна честота, когато Мирена се използва за показанието протекция на ендометриума от хиперплазия по време на естроген заместителна терапия. Съобщават се случаи на рак на гърдата (с неизвестна честота, вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Неприложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пластмасова спирала с прогестаген

АТС код: G02BA 03.

Левоноргестрел е прогестаген с анти-естрогенно действие, който намира различни приложения в гинекологията: като прогестагенов компонент на пероралните контрацептиви, при хормоно-заместителната терапия или самостоятелно като контрацептив под формата на таблетки, съдържащи само прогестаген, или като субдермални импланти. Левоноргестрел може да се приложи и директно в маточната кухина с вътрематочна лекарстводоставяща система. Това позволява използването на много ниски дневни дози, тъй като хормонът се освобождава директно в прицелния орган.

Мирена има главно локални прогестагенни ефекти в маточната кухина. Високата концентрация на левоноргестрел в ендометриума намалява броя на естрогеновите и прогестероновите рецептори, като по този начин намалява чувствителността на ендометриума към циркулиращия естрадиол и упражнява силен антипролиферативен ефект. По време на употребата на Мирена се наблюдават морфологични промени на ендометриума и слаба локална реакция тип чуждо тяло. Задебеляването на лигавицата на цервикса затруднява минаването на спермата през цервикалния канал. Локалната среда на матката и на тръбите нарушава функцията и подвижността на сперматозоидите, като по този начин предотвратява фертилизацията. При някои жени се потиска овулацията.

Контрацептивната ефикасност на Мирена е изследвана в 5 големи клинични проучвания с 3330 жени, използващи Мирена. Контрацептивната ефикасност на Мирена след 5 години е изследвана в клинично проучване с 362 жени, използващи Мирена, от които 221 жени са приключили в година 8 от проучването. По време на години 6 до 8 степента на неуспех (Pearl индекс) е била 0,28 [95% CI (0,03, 1,00)]. Контрацептивната активност на Мирена е обобщена в таблица 4.

Таблица 4: Кумулативна степен на неуспех (%) и степен на неуспех (Pearl индекс)

Година	Кумулативната степен на неуспех (%)* (95% CI)	Степента на неуспех (Pearl Index) (95% CI)
Контрацептивна ефикасност по време на години 1 до 5 (N= 3330, Сборни данни от изпитвания за контрацепция до 5 години)		
Година 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Години 1 до 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Контрацептивна ефикасност по време на години 6 до 8 (N=362, Продължение на проучване за Мирена)		
Година 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Година 7		0,40 (0,01; 2,25)
Година 8		0,00 (0,00; 1,90)
Години 6 до 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Метод на Kaplan Meier

Степените на неуспех включват и бременност, дължаща се на неустановено изхвърляне, перфорации. Подобна контрацептивна ефикасност се наблюдава и при проведено обсервационно постмаркетингово проучване с повече от 17000 жени, използващи Мирена. Тъй като употребата на



Мирена не изисква ежедневен прием от жените, нивата на бременност при „типична употреба“ са подобни на тези наблюдавани при контролирани клинични проучвания („перфектна употреба“).

Използването на Мирена не води до промяна в бъдещия фертилитет. Около 80% от жените, пожелали да забременеят, са заченали в рамките на 12 месеца след отстраняване на Мирена.

Менструацията е резултат на директното действие на левоноргестрел върху ендометриума и не отразява овариалния цикъл. При жените с различен тип кървене не са установени ясни различия между развитието на фоликули, овулацията и производството на естрадиол и прогестерон. През първите месеци след поставянето на Мирена може да се появи зацапващо кървене в процеса на намаляване пролиферацията на ендометриалната лигавица. Следователно по-силното потискане на пролиферацията на ендометриума води до намаляване на обема и продължителността на менструацията по време на употребата на Мирена. Оскъдното кръвотечение често преминава в олигоменорея и аменорея. Овариалната функция е нормална и нивата на естрадиол се поддържат дори, когато жените с Мирена са с аменорея.

Мирена може да бъде успешно използвана за лечение на идиопатична менорагия. При жени с менорагия, менструалната загуба на кръв намалява с 62-94% в края на трите месеца и с 71-95% в края на шестте месеца на употреба. В сравнение с ендометриална аблация или резекция, Мирена показва равностойна ефикасност в намаляването на менструалната загуба на кръв до две години. Менорагия, дължаща се на субмукозни миоми, може и да не се повлияе така добре. Намаленото кървене повишава концентрацията на хемоглобина в кръвта. Мирена има положителен ефект и при дисменорея.

Ефикасността на Мирена в предпазването от хиперплазия на ендометриума по време на продължително естрогеново лечение е еднакво добра, независимо от пътя на приемане на естрогена – перорално или трансдермално. При самостоятелна естрогенова терапия наблюдаваният процент на хиперплазия е около 20%. При клинични проучвания, включващи общо 634 жени в перименопауза и в постменопауза, които използват Мирена, не е съобщен нито един случай на хиперплазия на ендометриума по време на периода на наблюдение, вариращ от 1 до 5 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Активното вещество на Мирена е левоноргестрел. Левоноргестрелът се освобождава директно в маточната кухина. Оценените стойности на освобождаване *in vivo* за различните периоди от време са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Оценените стойности на освобождаване *in vivo* за Мирена:

Време	Оценените стойности на освобождаване <i>in vivo</i> [микрограма/24 часа]
24 дни след поставянето	21
60 дни след поставянето	21
1 година след поставянето	19
3 години след поставянето	14
5 години след поставянето	11
8 години след поставянето	7
Средно за 1 ^{та} година	20
Средно за 3 години	18
Средно за 5 години	15
Средно за 8 години	13

Абсорбция



След поставяне, левоноргестрел се освобождава в маточната кухина без забавяне, въз основа на измерванията на серумната концентрация.

Повече от 90% от освободения левоноргестрел е системно наличен.

След поставяне на Мирена, левоноргестрел може да бъде открит в серума/плазмата след 1 час.

Максималната концентрация се достига в рамките на 2 седмици след поставянето и количество около 180 ng/l (CV 38,3%). В съответствие със скоростта на понижаване на степента на освобождаването, средно геометричната серумна/плазмена концентрация на левоноргестрел спада постепенно, както е показано в таблица 6.

Таблица 6 Обща плазмена концентрация на LNG

Време след поставяне	Общата плазмена концентрация на LNG [ng/l] (геометрична CV%)
24 дни	175 (37,6)
2 месеца	169 (37,1)
1 година	159 (37,4)
3 години	139 (37,8)
5 години	123 (38,2)
8 години	100 (39,9)

Високата локална експозиция в маточната кухина, води до силно изразен концентрационен градиент от ендометриума към миометриума (градиент ендометриум към миометриум > 100 пъти) и ниски концентрации на левоноргестрел в серума (градиент ендометриум към серум > 1000 пъти).

При жени в постменопауза, които използват за лечение Mirena заедно с перорален естроген, средната серумна концентрация на левоноргестрел спада от 257 pg/ml (25 до 75 персентила: 186 pg/ml до 326 pg/ml) за 12 месеца до 149 pg/ml (122 pg/ml до 180 pg/ml) за 60 месеца. Когато Мирена се използва заедно с перорално лечение с естрогени, серумната концентрация на левоноргестрел за 12 месеца нараства приблизително до 478 pg/ml (25 до 75 персентила: 341 pg/ml до 655 pg/ml), което се дължи на индукцията на глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) чрез лечение с перорален естроген.

Разпределение

Левоноргестрел се свързва неспецифично със серумните албумини и специфично с глобулина, свързващ половите хормони (SHBG). По-малко от 2 % от циркулиращия левоноргестрел по настоящем е свободен стероид. Левоноргестрел се свързва с висок афинитет към SHBG. Съответно, промените в концентрацията на SHBG в серума водят до увеличение (при по-високи концентрации на SHBG) или в понижение (при по-ниски концентрации на SHBG) от общата концентрация на левоноргестрел в серума. Концентрацията на SHBG намалява средно с около 20% през първите два месеца след поставянето на Мирена и остава стабилна след това, като се увеличава само леко до края на 8 годишния период на употреба.

Средният обем на разпределение на левоноргестрел е 106 L.

Показано е, че телесното тегло и концентрацията на SHBG повлияват концентрацията на левоноргестрел, а именно ниското телесно тегло и/или високо ниво на SHBG увеличават концентрацията на левоноргестрел. При жени в репродуктивна възраст с ниско телесно тегло (37 до 55 kg) средната серумна концентрация на левоноргестрел е около 1,5 пъти по-висока.

Биотрансформация



Левоноргестрел се метаболизира в голяма степен. Най-важните метаболитни пътища са редукцията на $\Delta 4$ -3-окси групата и хидроксилирането в позиции 2 α , 1 β и 16 β , последвани от конюгация. CYP3A4 е основният ензим, участващ в окислителния метаболизъм на LNG. Наличните *in vitro* данни преодолагат, че CYP медираните реакции на биотрансформация, могат да не бъдат от голямо значение за LNG в сравнение с редукцията и конюгацията.

Елиминиране

Общият клирънс на левоноргестрел от плазмата е приблизително 1,0 ml/min/kg. Само следи от левоноргестрел се екскретират в непроменена форма. Метаболитите се екскретират с фекалиите и урината в равни съотношения. Елиминационният полуживот, който се представя основно чрез метаболитите, е около 1 ден.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на левоноргестрел зависи от концентрацията на SHBG, която от своя страна се влияе от естрогените и андрогените. Намалването на концентрацията на SHBG води до намаляване на общата концентрация на левоноргестрел в серума, показваща нелинейната фармакокинетика на левоноргестрел по отношение на времето. Въз основа на главно локалното действие на Мирена, не се очаква повлияване на ефикасността на Мирена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на база на проучванията за безопасност, фармакология, фармакокинетика, токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал на левоноргестрел. Левоноргестрел е добре известен прогестаген. Профилът на безопасността му е подробно документиран след продължително прилагане. Проучвания, проведено върху маймуни с вътрематочно отделящ се левоноргестрел в продължение на 9 до 12 месеца, е потвърдило локалната фармакологична активност на продукта, съчетана с добра локална поносимост и отсъствие на данни за системна токсичност. Не е установена ембриотоксичност след интраутеринно прилагане на левоноргестрел при зайци. Оценката на безопасността на еластомерните съставки на резервоара с хормона, полиетиленовите материали на продукта и комбинацията от еластомер и левоноргестрел, базирана както на оценката за генетична токсичност в стандартните *in vitro* и *in vivo* тест системи, така и на тестове за биосъвместимост при мишки, плъхове, морски свинчета и зайци и *in vitro* тест системи, не са показали данни за бионесъвместимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полидиметилсилоксанов еластомер
Силициев диоксид, колоиден безводен
Полиетилен
Бариев сулфат
Железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение



Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Системата, заедно с аксесоарите е опакована в горещо пресован стерилизиран TYVEK плик.
За новия апликатор: продуктът е в единична, топлинно обработена блистерна опаковка с отлепващ се капак.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Мирена е опакована в стерилен плик, който не бива да се отваря, докато това не е необходимо за поставянето ѝ. Със системата трябва да се борави като се вземат мерки за асептичност. Ако стерилността на опаковката е нарушена, продуктът трябва да се унищожи.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-27122/23.09.2014 г. (9800344)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 ноември 1998 г.
Дата на последно подновяване: 23 септември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

