

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Mirena 20 mikrograma/24 sata intrauterini sustav

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 sustav sadržava 52 mg levonorgestrela.

Početno oslobađanje levonorgestrela je 20 mikrograma/24 sata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1. *Popis pomoćnih tvari.*

### 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. T-sustav na okomitom kraku ima držač, a još dva kraka smještena su vodoravno. Niti za uklanjanje su povezane s držačem. 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

##### Način primjene

Mirena intrauterini sustav se umeće u šupljinu maternice (vidjeti dio 6.6. *Upute za uporabu / rukovanje*) i djelotvoran je tijekom 5 godina.

*In vivo* je početna brzina otpuštanja levonorgestrela otprilike 20 mikrograma/24 sata te se smanjuje na otprilike 10 mikrograma/24 sata nakon 5 godina. Srednja je brzina otpuštanja levonorgestrela otprilike 14 mikrograma/24 sata kroz razdoblje od 5 godina.

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. Mirena intrauterini sustav je progesteronska komponenta HRT (hormonske nadomjesne terapije – *hormone replacement therapy*). U žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje, Mirena intrauterini sustav može se primjenjivati u kombinaciji s oralnim ili transdermalnim pripravcima estrogena bez progestagena. Prije korištenja Mirena intrauterinog sustava, 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.

Kada je Mirena intrauterini sustav postavljen u skladu s uputama o inserciji, stopa neuspjeha je oko 0,2% u prvoj godini, a kumulativna stopa neuspjeha je oko 0,7% u 5 godina.

- **Umetanje i uklanjanje / zamjena**

U žena reproduktivne dobi Mirena intrauterini sustav se treba umetnuti u šupljinu maternice u razdoblju od sedam dana nakon početka mjesečnice. Mirena intrauterini 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 porođaja. Ukoliko je involucija znatno odgođena, valja razmisliti o odgodi umetanja sve do 12 tjedana nakon porođaja. U slučaju otežanog umetanja i/ili izuzetno jake boli ili krvarenja tijekom ili nakon umetanja valja odmah izvršiti ginekološki i ultrazvučni pregled kako bi se isključila perforacija maternice. Samo ginekološki pregled (uključujući pregled niti za odstranjivanje) možda neće biti dovoljan kako bi se isključila djelomična perforacija.

Kada se Mirena intrauterini sustav primjenjuje kao zaštita od hiperplazije endometrija tijekom nadomjesne terapije estrogenom, može se umetnuti bilo kada u žena s amenorejom ili tijekom zadnjih dana mjesečnice ili prijelomnog krvarenja.

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

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

Sustav valja ukloniti nakon 5 godina. Ukoliko korisnica želi nastaviti s primjenom iste metode, novi sustav može se umetnuti istom prigodom.

Ukoliko trudnoća nije poželjna, u žena reproduktivne dobi uklanjanje valja izvesti tijekom mjesečnice, uz uvjet da menstrualni ciklus postoji. Ukoliko je sustav uklonjen u sredini ciklusa, a žena je unutar tjedan dana imala spolni odnos, postoji rizik od trudnoće ukoliko novi sustav nije umetnut odmah nakon uklanjanja starog.

Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog sustava, 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.

- **Upute za uporabu i rukovanje**

Mirena intrauterini sustav 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.

### **Posebne populacije**

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mirena intrauterini sustav dokazana je u žena reproduktivne dobi. Mirena intrauterini sustav nije indiciran za primjenu prije prve mjesečnice.

#### *Starija populacija*

Mirena intrauterini sustav nije ispitivan u žena dobi iznad 65 godina.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Mirena intrauterini sustav je kontraindiciran u žena s akutnom bolesti jetre ili tumorom jetre (vidjeti dio 4.3. *Kontraindikacije*).

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Mirena intrauterini sustav nije ispitivan u žena s oštećenom funkcijom bubrega.

### **4.3. Kontraindikacije**

- potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću,
- tumori ovisni o progestagenu, npr. rak dojke,
- trenutne ili rekurentne upalne bolesti zdjelice,
- cervicitis,
- akutne infekcije genitalnog trakta,
- endometritis nakon poroda,
- infekcija maternice nakon pobačaja u protekla tri mjeseca,
- stanja povezana s povećanom sklonosti infekcijama,
- cervikalna displazija,
- maligni tumori maternice ili grlića maternice,
- nedijagnosticirano abnormalno krvarenje iz maternice,
- prirođene ili stečene anomalije maternice, uključujući fibroide ukoliko 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,
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna ili ranija teška bolest arterija, kao što je moždani udar ili infarkt miokarda, je kontraindikacija kada se Mirena intrauterini sustav koristi zajedno s estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Korištenje Mirena intrauterinog sustava u kombinaciji s estrogenima u hormonskom nadomjesnom liječenju:

U slučaju kad se Mirena intrauterini 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.

Mirena intrauterini sustav se može primijeniti uz oprez nakon savjetovanja s liječnikom specijalistom ginekologom ili je potrebno razmotriti uklanjanje sustava ukoliko postoje ili se po prvi put javi bilo koja od ovih stanja:

- migrena, žarišna migrena s asimetričnim gubitkom vida ili ostalim simptomima koji ukazuju na prolaznu cerebralnu ishemiju,
- izrazito teška glavobolja,
- žutica,
- povišenje krvnoga tlaka,

- malignomi koji zahvaćaju krv ili leukemije (osim u remisiji),
- kronična terapija kortikosteroidima,
- anamneza simptomatskih funkcionalnih cista jajnika,
- teška bolest arterija, kao što je moždani udar ili infarkt miokarda (vidjeti dio 4.3 kada se Mirena intrauterini sustav koristi s estrogenima u HRT),
- teški ili multipli rizični faktori za bolest arterija,
- tromboza arterija ili bilo koja aktualna embolija,
- akutna venska tromboembolija.

Općenito, žene koje koriste hormonsku kontracepciju mora 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. U takvih bolesnica prilikom umetanja ili uklanjanja intrauterinog sustava treba primijeniti antibiotsku profilaksu sukladno odobrenim preporukama za prevenciju 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.

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

Mirena intrauterini sustav nije prvi izbor lijeka za mlade žene koje još nisu rađale, kao ni 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 Mirena intrauterinog sustava. Treba obaviti liječnički pregled, uključujući uzimanje obiteljske i osobne anamneze, mjerenje krvnog tlaka i pulsa, ginekološki pregled i pregled dojki te citološki razmaz grlića maternice. Valja isključiti postojanje trudnoće te spolno prenosivih bolesti, a genitalne infekcije valja uspješno izliječiti. Žene se moraju upozoriti da Mirena intrauterini sustav 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 Mirena intrauterinog sustava 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 valja 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 Mirena intrauterinog sustava, a nakon toga jedanput godišnje ili više puta, ako je to klinički indicirano.

S HRT treba započeti samo ukoliko 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.

Mirena intrauterini sustav nije pogodan kao postkoitalna kontracepcija.

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

Ukoliko 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.

Ukoliko 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. Valja razmotriti mogućnost trudnoće ako se mjesečnica 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 Mirena intrauterini sustav 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 Mirena intrauterini sustav pojave simptomi i znakovi koji upućuju na infekciju zdjelice, mora se započeti adekvatna antibiotska terapija. Mirena intrauterini sustav se ne treba odstranjivati osim ako se simptomi ne smire za 72 sata ili ako žena želi odstraniti Mirena intrauterini sustav. Mirena intrauterini sustav se mora odstraniti ako žena ima rekurentne zdjelčne infekcije ili infekcije endometrija, ili ako je akutna infekcija teška ili ne pokazuje odgovor na liječenje unutar nekoliko dana.

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

- **Izbacivanje sustava**

Simptomi djelomičnog ili potpunog izbacivanja bilo kojeg IUS-a mogu uključivati krvarenje ili bol. Ipak, Mirena intrauterini 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 Mirena intrauterinog sustava. Kako Mirena intrauterini sustav

smanjuje jačinu menstrualnoga krvarenja, jačanje krvarenja može upućivati na izbacivanje sustava.

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

Ženu valja savjetovati kako se provjeravaju niti za odstranjivanje Mirena intrauterinog sustava.

- **Izgubljene niti**

Ako niti za odstranjivanje sustava nisu vidljive u grliću maternice na pregledima nakon umetanja, treba isključiti trudnoću. Moguće je da su niti uvučene u maternicu ili cervikalni kanal i mogu se ponovno pojaviti tijekom sljedeće mjesečnice. Ako je trudnoća isključena, niti se obično mogu locirati nježnim opipavanjem 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. Ukoliko ultrazvuk nije dostupan ili se ne uspije odrediti točan položaj sustava, mogu se primijeniti rentgenske zrake kako bi se Mirena intrauterini sustav locirao.

- **Perforacija**

Mogu se javiti perforacija ili penetracija tijela ili grlića maternice intrauterinim sustavom, najčešće tijekom umetanja, iako može biti da se ne otkriju odmah već tek nakon nekog vremena te mogu smanjiti djelotvornost Mirena intrauterinog 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), 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 porođaja povezani s povišenim rizikom od perforacije (vidjeti Tablicu 1). Ti čimbenici rizika nisu ovisili o tipu umetnutog intrauterinog uložka.

Tablica 1: Incidencija perforacije na 1000 umetanja za cijelu ispitivanu kohortu, uzimajući u obzir dojenje i vrijeme od porođaja do umetanja (žene koje su rodile)

	Dojenje u vrijeme umetanja	Nedojenje u vrijeme umetanja
Umetanje ≤ 36 tjedana nakon porođaja	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 porođaja	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 umetanja)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41910 umetanja)

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 ukoliko 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 mjesečnice ili u žena s amenorejom koje počnu krvariti. Apsolutni rizik za ektopičnu trudnoću u žena koje imaju Mirena intrauterini 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 Mirena intrauterinim sustavom bila je 0,02 %. U kliničkim ispitivanjima apsolutna stopa ektopične trudnoće u korisnica Mirena intrauterinog sustava 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.

- **Neppravilna 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. Ukoliko 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 Mirena intrauterinog sustava preporuča se isključiti patologiju endometrija jer se u žena u predmenopauzi može javiti nepravilno krvarenje/točkasto krvarenje kroz prve mjesecje liječenja.

Rizik u žena u postmenopauzi

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

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

Ukoliko 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 ukoliko nije indicirano drugim simptomima.

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

- Povećani folikuli

Kontracepcijski učinak Mirena intrauterinog sustava 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.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metabolizam progestagena može biti povećan pri konkomitantnoj primjeni supstancija za koje je poznato da induciraju jetrene enzime putem kojih se metaboliziraju lijekovi, osobito citokrom P450 enzimi, poput barbiturata, antikonvulziva (npr. primidona, fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina) i antiinfektiva (npr. rifampicina, grizeofulvina, rifabutina, nevirapina, efavirenza). Utjecaj ovih lijekova na kontracepcijsku djelotvornost Mirena intrauterinog sustava nije poznat, no vjeruje se da nema velik značaj zbog lokalnog mehanizma djelovanja.

#### **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. *Kontraindikacije*).

Ako žena ostane trudna kada ima umetnut Mirena intrauterini sustav, preporučuje se odstranjivanje sustava zbog toga što bilo koji intrauterini kontraceptiv ostavljen na mjestu djelovanja može povećati rizik od pobačaja ili prijevremenog poroda. Uklanjanje Mirena intrauterinog sustava ili opipavanje maternice odgovarajućim instrumentom može rezultirati spontanom pobačajem. Ukoliko intrauterini sustav nije moguće lagano ukloniti potrebno je razmotriti prekid trudnoće. 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. Valja isključiti ektopičnu trudnoću. 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.

Zbog intrauterine primjene i lokalnog izlaganja hormonskom djelovanju, moraju se uzeti u obzir mogući teratogeni učinci (pogotovo virilizacija). Iako su klinička iskustava ishoda trudnoća u žena s umetnutim Mirena intrauterinim sustavom ograničena zbog visoke

kontracepcijske djelotvornosti, žene je potrebno informirati da do sada ne postoje dokazi da Mirena intrauterini sustav uzrokuje urođene anomalije u slučajevima kada trudnoća do termina poroda protekne s umetnutim Mirena intrauterinim sustavom.

- **Dojenje**

Dnevna doza levonorgestrela i koncentracije u krvi su niže s Mirena intrauterinim sustavom 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 Mirena intrauterini 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 lijek Mirena intrauterini sustav.

- **Plodnost**

Nakon uklanjanja Mirena intrauterinog sustava, plodnost u žena se vraća u uobičajeno stanje.

#### **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.

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.

Kada se koristi u kombinaciji s estrogenskom nadomjesnim liječenjem, većina peri- i postmenopauzalnih korisnica Mirena intrauterinog sustava iskusila 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 kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ ) i nepoznate. Tablica 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.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju i angioedem
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje/depresija Nervoza Smanjeni libido			
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Migrena		
Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu Mučnina	Distenzija u abdomenu		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne	Alopecija Hirzutizam Pruritus Ekcem Kloazma / hiperpigmentacija kože	Osip Urtikarija	
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,	Bol u zdjelici Dismenoreja Vaginalni iscjedak Vulvovaginitis Napetost u dojkama Bol u dojkama Izbacivanje intrauterinog kontraceptivnog sustava	Upalna bolest zdjelice Endometritis Cervicitis/P APA razmaz normalan, stupanj II	Perforacija maternice*	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
	oligomenoreju i amenoreju				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Edem		
Pretrage		Porast tjelesne težine			

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

\*Ova učestalost se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja koja nisu uključivala dojilje. U velikom prospektivnom komparativnom neintervencijskom kohortnom ispitivanju u korisnica intrauterinih uložaka, učestalost perforacije u dojilja ili u žena kojima je umetnut intrauterini uložak do 36 tjedana nakon porođaja bila je „manje česta“ (vidjeti dio 4.4.).

#### 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.

#### 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

Nije primjenjivo. Nema iskustva.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: intrauterini kontraceptivi  
ATK oznaka: G02BA03

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.

Mirena intrauterini sustav 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 Mirena intrauterinog sustava 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.

Djelotvornost Mirena intrauterinog sustava kao kontraceptiva proučavana je u 5 većih kliničkih ispitivanja na 3330 žena koje ga koriste. Stopa neuspjeha (Pearl indeks) nakon jedne godine iznosi 0,2% (95% CI: 0,1-0,3), a ukupna stopa neuspjeha kroz 5 godina iznosi 0,7%. Stopom neuspjeha obuhvaćene su i trudnoće uzrokovane neuočenim izbacivanjima intrauterinog sustava i perforacije. Sličan kontraceptivni učinak zabilježen je i u opširnim postmarketinškim ispitivanjima koja su obuhvatila više od 17000 žena koje koriste Mirena intrauterini sustav. Kako korištenje Mirena intrauterinog sustava ne zahtjeva dnevni unos, odnosno suradljivost korisnika, stope trudnoća u „redovitim uvjetima“ slične su onima opaženim u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Korištenje Mirena intrauterinog sustava 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 mjesec primjene. Nakon toga, jaka supresija endometrija za vrijeme korištenja Mirena intrauterinog sustava 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.

Mirena intrauterini sustav se uspješno koristi u liječenju idiopatske menoragije. U žena s idiopatskom menoragijom gubitak krvi mjesečnicom 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 Mirena intrauterinog sustava 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 zamijećena 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 Mirena intrauterinog sustava 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 Mirena intrauterinog sustava je levonorgestrel. Levonorgestrel se direktno otpušta u materničnu šupljinu. *In vivo* početno otpuštanje levonorgestrela u materničnu šupljinu je oko 20 mikrograma/24 sata i pada na 10 mikrograma/24 sata nakon 5 godina.

### **Apsorpcija**

Nakon insercije Mirena intrauterinog sustava, levonorgestrel se otpušta u materničnu šupljinu bez odgađanja, što se temelji na mjerenjima koncentracije seruma. Visoka koncentracija lijeka u materničnoj šupljini stvara visoki koncentracijski gradijent kroz endometrij prema miometriju (gradijent endometrij naprama miometriju >1000 puta).

### **Distribucija**

Levonorgestrel se nespecifično veže na serumski albumin te specifično na globulin koji veže spolne hormone (SHBG – *sex hormone-binding globulin*). Oko 1-2% cirkulirajućeg levonorgestrela je prisutno u obliku slobodnog steroida, a 42-62% je specifično vezano na SHBG. Tijekom primjene Mirena intrauterinog sustava, koncentracija SHBG-a opada. Posljedično tijekom primjene, opada frakcija vezana za SHBG i slobodna frakcija raste. Srednji prividni volumen distribucije levonorgestrela je 106 litara.

Nakon postavljanja Mirena intrauterinog sustava, levonorgestrel je mjerljiv u serumu nakon sat vremena. Maksimalna koncentracija se postiže unutar 2 tjedna nakon postavljanja. U skladu sa silaznom stopom otpuštanja, srednja koncentracija levonorgestrela u serumu pada od 206 pg/ml (25. do 75. percentil: 151 pg/ml do 264 pg/ml) u 6 mjeseci do 194 pg/ml (146 mg/ml do 266 pg/ml) u 12 mjeseci, i do 131 pg/ml (113 pg/ml do 161 pg/ml) nakon 60 mjeseci u žena reproduktivne dobi tjelesne težine iznad 55 kg.

Tjelesna težina i koncentracija SHBG-a u serumu utječu na sustavnu koncentraciju levonorgestrela, npr. mala tjelesna težina i/ili visoka razina SHBG-a povećavaju koncentraciju levonorgestrela. U žena reproduktivne dobi s malom tjelesnom težinom (37 do 55 kg), srednja koncentracija levonorgestrela u serumu je oko 1,5 puta viša.

U žena u postmenopauzi koje koriste Mirena intrauterini sustav u kombinaciji s neoralnim estrogenim liječenjem, srednja koncentracija levonorgestrela u serumu pada od 257 pg/ml (25. do 75. percentil: 186 pg/ml do 326 pg/ml) u 12 mjeseci do 149 pg/ml (122 pg/ml do 180 pg/ml) u 60 mjeseci. Kada se MIRENA intrauterini sustav koristi s oralnim estrogenim liječenjem, koncentracija levonorgestrela u serumu u 12 mjeseci raste oko 478 pg/ml (25. do

75. percentil: 341 pg/ml do 655 pg/ml) zbog indukcije SHBG-a oralnim estrogenim liječenjem.

### **Biotransformacija**

Levonorgestrel se ekstenzivno metabolizira. Većina metabolita u plazmi su u nekonjugiranim i konjugiranim oblicima 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ - tetrahidrolevonorgestrela.

Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, glavni enzim u metabolizmu levonorgestrela je CYP3A4; CYP2E1, CYP2C19 i CYP2C9 također mogu biti uključeni, ali u manjem opsegu.

### **Eliminacija**

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

### **Linearnost/nelinearnost**

Farmakokinetika levonorgestrela ovisi o koncentraciji SHBG na kojeg utječu estrogeni i androgeni. Tijekom primjene Mirena intrauterinog sustava zamijećeno je srednje smanjenje SHBG od otprilike 30%, što dovodi do smanjenja koncentracije levonorgestrela u serumu, ukazujući na nelinearnu farmakokinetiku levonorgestrela obzirom na vrijeme. Na temelju uglavnom lokalnog djelovanja Mirena intrauterinog sustava ne očekuje se učinak na njenu učinkovitost.

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

Procjene nekliničke sigurnosti na temelju ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, 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. Proučavanje u majmuna s intrauterinim oslobađanjem levonorgestrela tijekom 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 intrauterini sustav.

Sustav je pakiran u termički oblikovano blister-pakiranje s odvojivim pokrovom.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Mirena intrauterini sustav se nalazi u sterilnom pakovanju, 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 pakovanju.

Proizvod koji nije upotrijebljen ili ostatke proizvoda valja ukloniti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UP/I-530-09/10-02/42

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09.08.2005. / 28.10.2010.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj, 2015.