

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9800344

Разрешение № 9146 / 25. 03. 2010

система

Одобрение № /

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Мирена

20 микрограма/24 часа вътрематочна лекарстводоставяща  
левоноргестрел

Mirena

20 micrograms/24 h intrauterine delivery system

Levonorgestel

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лекарствено вещество: левоноргестрел 52 mg. Първоначалната скорост на отделяне е 20 микрограма/24 часа.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Вътрематочна лекарстводоставяща система (IUS).

Вътрематочната система, доставяща левоноргестрел (LNG) се състои от бяла или почти бяла лекарствена сърцевина, покрита с непрозрачна мембрана, която е прикрепена към вертикалното рамо на Т-образното тяло.

Т-образното тяло има примка в края на вертикалното рамо и две хоризонтални рамена в другия край. Към примката са прикрепени подвижни нишки. Вертикалното рамо на IUS е разположено в апликационна тръба на върха на апликатор. 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**

Мирена се поставя в маточната кухина и е ефективна в продължение на пет години.

Първоначалната скорост на отделяне *in vivo* е приблизително 20 микрограма/24 часа, след пет години намалява до 10 микрограма/24 часа. Средната скорост на отделяне на левоноргестрел за петте години е 14 микрограма/24 часа.

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

Мирена, когато се поставя според инструкциите за поставяне, има честота на неуспех на метода приблизително 0,2% годишно и кумулативна честота на неуспех на метода приблизително 0,7% за петте години.

## • **Поставяне и отстраняване/замяна**

При жени във фертилна възраст Мирена трябва да се постави в маточната кухина в срок от седем дни след започване на менструацията. Мирена може да се замени с нова вътрематочна система по всяко време на менструалния цикъл. Тя може също така да бъде поставена непосредствено след аборт, извършен в първото тримесечие на бременността.

След раждане поставянето трябва да бъде отложено, докато матката претърпи пълно обратно развитие, при всички случаи не по-рано от шест седмици след раждане. В случай, че обратното развитие е значително забавено, трябва да се изчака до 12 седмици след раждане. В случаи на трудно поставяне и/или силна болка и кървене по време на или след поставяне, трябва незабавно да се направи физикален и ултразвуков преглед за изключване на перфорация.

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

Препоръчително е Мирена да се поставя само от лекар/медицински специалист, който има опит в поставянето и/или има достатъчно обучение за поставяне на Мирена.

Мирена се отстранява чрез внимателно издърпване на нишките с форцепс. В случай, че нишките не се виждат и системата е в маточната кухина, тя може да бъде отстранена като се използва тесен държател. Възможно е да се наложи дилатация на цервикалния канал.

Системата трябва да бъде отстранена след 5 години. Ако пациентката желае да продължи да използва този контрацептивен метод, при самото отстраняване на Мирена тя може да бъде заменена с нова.

Ако бременността не е желана, системата трябва да се отстрани по време на менструация при жени във фертилна възраст, при положение че има менструален цикъл. Ако системата е отстранена по средата на цикъла и жената е имала полов контакт в рамките на същата седмица, съществува риск от забременяване, освен ако при отстраняването на системата тя е била заменена веднага с нова.

След отстраняване на Мирена, трябва да бъде проверена целостта на вътрематочната система. При затруднено отстраняване, са докладвани 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. Заоблените краища на хоризонталните рамене обикновено предпазват пълното отделяне на цилиндъра от Т-образното тяло.

## • **Инструкции за употреба и работа**

Мирена се предлага в стерилна опаковка, която 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.

### **4.3 Противопоказания**

- Известна или предполагаема бременност;
- Настоящо или рекурентно възпаление на таза;
- Инфекция на долния генитален тракт;
- Ендометрит след раждане;
- Аборт в последните три месеца, усложнен с инфекция;
- Цервицит;
- Дисплазия на маточната шийка;
- Малигнено заболяване на матката или маточната шийка;
- Прогестоген-зависими тумори;

- Нерегулярно маточно кръвотечение с неизяснен произход;
- Конгенитални 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 левоноргестрел 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 да бъде отстранена, ако е налице или за пръв път възникне някое от изброените по-долу състояния:

- мигрена, огнищна мигрена с асиметрична зрителна загуба или други симптоми на преходна церебрална исхемия;
- изключително тежко главоболие;
- жълтеница;
- значително повишаване на кръвното налягане;
- тежко съдово заболяване, като мозъчен инсулт или инфаркт на миокарда.

Проведени неотдавна епидемиологични проучвания на жени на самостоятелна терапия с прогестоген показват леко повишен риск от венозен тромбоемболизъм. Получените резултати не са статистически значими. Въпреки това трябва незабавно да се предприемат подходящи диагностични и терапевтични мерки при симптоми или белези на тромбоза. Симптомите на венозна и артериална тромбоза включват едностранна болка в крака, оток, внезапна силна гръдна болка с или без ирадиация към лявата ръка, внезапен задух или кашлица, необичайно силно и продължително главоболие, внезапна пълна или частична загуба на зрение, диплопия, нарушение в речта и афазия, вертиго, колапс със или без огнищни гърчове, слабост или скованост на части от тялото или на половината тяло, нарушения в моториката или „остър“ корем. Симптоми, показващи тромбоза на ретината: необяснима пълна или частична загуба на зрението, поява на проптозис или диплопия, оток на папилата или васкуларни лезии на ретината.

Все още няма консенсус за възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в генезата на венозния тромбоемболизъм.

Мирена може да се използва с повишено внимание при жени с вродено сърдечно заболяване или клапно засягане с риск от инфекциозен ендокардит. При тези пациентки е необходимо да се приложи антибиотична профилактика, преди поставянето и преди отстраняването на IUS.

Левоноргестрел в ниски дози може да повлияе глюकोзния толеранс, така че при диабетички използването на Мирена изисква следене на кръвната захар. Въпреки това най-общо няма нужда да се променя терапевтичният режим при диабетички, които използват Мирена.

Нерегулярните кръвотечения могат да маскират някои симптоми на ендометриална полипоза или рак. В тези случаи трябва да се предприемат диагностични мерки.

Мирена не е подходяща за млади нераждали жени, нито за жени в постменопауза с напреднала атрофия на матката.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR = 1.24) за установяване рак на гърдата при жени, използващи СОС, основно използващи естроген-прогестогенови препарати. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на СОС. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали СОС, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Рискът от диагностициране на рак на гърдата при пациенти, използващи само прогестогенови таблетки е в приблизително същата степен както риска свързан с употребата на СОС. При самостоятелни прогестогенови препарати, доказателствата се

базират на доста по-малка популация пациенти и следователно са по-малко убедителни от тези за СОС. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени използващи СОС, на биологичните ефекти на СОС или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите СОС е в по-ранен стадий отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали СОС.

- **Медицински прегледи/консултации**

Преди поставянето на спиралата пациентката трябва да бъде уведомена за ефикасността, рисковете и нежеланите реакции при приложението на Мирена. Трябва да се проведе физикален преглед включващ, преглед на малкия таз, преглед на гърдите и цитонамазка. Трябва да се изключи бременност и заболявания предавани по полов път. Гениталните инфекции трябва да бъдат успешно лекувани. Трябва да бъдат определени положението на матката и размера на маточната кухина. Разположението на Мирена в маточното тяло е изключително важно, за да се осигури равномерна експозиция на ендометриума на действието на прогестогена, да се предпази от изхвърляне и да се постигне максимална ефективност. 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 могат 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 ирегулярното кървене/зацапване е обичайно по време на първите месеци на терапия, желателно е да се изключи патология на матката преди поставянето на Мирена. В случай че системата е поставена по-рано с цел контрацепция, ако се появят нарушения на цикъла при започване на естроген заместителна терапия е необходимо да се изключи патология на матката. Ако се проявят нарушения в менструалния цикъл по време на продължително лечение, трябва да се предприемат подходящи диагностични мерки.

- **Олиго/аменорея**

При жени във фертилна възраст, олигоменорея и/или аменорея се развиват постепенно при около 20% от използващите 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 се наблюдава 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 на тазовата област е най-висок по време на първия месец след поставянето, а след това спада. Някои изследвания дават основания да се счита, че при жените, използващи Мирена, честотата на възпалителните заболявания в тазовата област е по-ниска от тази при жените с медни вътрематочни противозачатъчни средства. Известен рисков фактор за тазово възпалителна болест са многобройните сексуални партньори. Тазовата инфекция може да има сериозни последствия, като може да намали фертилитета и повиши риска от ектопична бременност.

Ако пациентката има рекурентен ендометрит или инфекции в тазовата област или ако острата инфекция е тежка и 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 на системата**

Симптомите на частично или пълно изхвърляне на всяко вътрематочно средство, могат да включват кървене или болка. Възможно е, обаче, вътрематочното средство да бъде изхвърлено от матката и без жената да забележи това и да доведе до загуба на контрацептивната защита. Частичното изхвърляне може да понижи ефикасността на Мирена. Тъй като Мирена намалява менструалното кървене, засилването му може да е индикация за изхвърлянето ѝ.

Система, която е изместена, следва да бъде отстранена, като същевременно може да се постави нова.

Необходимо е да се обясни на пациентката как да проверява нишките на системата Мирена.

- **Перфорация**

Съществува вероятност за перфорация или пенетрация в тялото или в шийката на матката, като това по-често се случва по време на поставянето и може да понижи ефикасността на Мирена. В този случай системата следва да бъде отстранена. Рискът от перфорация може да бъде повишен при поставяне след раждане (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение), при кърмещи жени и при жени с ретроверсно разположена матка.

- **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. Честотата на поява на ектопична бременност при употреба на Мирена, е приблизително 0.1% годишно. Тази честота е значително по-ниска от установената при жени, използващи контрацепция (0,3%-0,5% годишно). 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.

- **Неняпипващи се нишки**

Ако при преглед краищата на нишките, с чиято помощ се отстранява Мирена, не могат да се видят в шийката на матката, първо изключете възможността за наличие на бременност. Нишките може да са навлезли в матката или в цервикалния канал и да излязат отново през шийката 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, системата може би е била изхвърлена. За уточняване локализацията на Мирена може да се използва ултразвуково изследване. В случай, че то не може да се проведе или е неуспешно, може да се приложи рентгеново изследване.

- **Забавена атрезия на фоликули**

Тъй като контрацептивния ефект на Мирена е главно локален, при жени във фертилна възраст обичайно се появяват овулаторни цикли с фоликуларна руптура. Понякога атрезията на фоликулите се забавя и фоликулогенезата продължава. Тези уголемени фоликули не могат да бъдат разграничени клинично от овариални кисти. Увеличени фоликули са били диагностицирани при около 12% от

жените, използващи Мирена. Най-често фоликулите са асимптомни, но могат да бъдат съпроводени с болка в малкия таз и болка при полов контакт.

В повечето случаи увеличените фоликули претърпяват обратно спонтанно развитие, при наблюдение, за два до три месеца. 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.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Метаболизмът на прогестините може да бъде повишен при едновременна употреба на лекарствени субстанции, които индуцират лекарство-метаболизиращите ензимни системи, по-специално цитохром P450, като антиконвулсанти (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренц). Влиянието на тези лекарствени продукти върху контрацептивната ефикасност на Мирена не е известно, но не се очаква да бъде съществено поради предимно локалния ѝ механизъм на действие.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **• Бременност**

Системата Мирена не трябва да се използва при съществуваща бременност или при съмнение за такава. В случай на забременяване, докато се използва Мирена, системата трябва да бъде отстранена, тъй като всеки вътрематочен контрацептив, оставен в матката, може да повиши риска от аборт и преждевременно раждане. Отстраняването на Мирена или изследването на матката може да предизвика спонтанен аборт. В случай, че вътрематочната система не може да бъде внимателно отстранена, следва да се мисли за прекратяване на бременността. Ако системата не може да бъде отстранена и пациентката желае да продължи бременността, тя трябва да бъде предупредена за повишения риск от преждевременно раждане. Такава бременност изисква непрекъснат контрол от страна на лекаря. Трябва да се изключи и ектопична бременност. Пациентката трябва да бъде инструктирана да съобщава за всички симптоми, които показват усложнения на бременността, като спазматична коремна болка с температура.

Поради вътрематочното разположение и локалното хормонално действие, трябва да се вземе предвид възможната проява на вирилизационни ефекти у фетуса. Клиничният опит с бременност при наличие на Мирена е много ограничен поради високата контрацептивна ефикасност. Пациентките трябва да бъдат информирани, че засега няма данни за вродени дефекти причинени от Мирена в случаите, в които тя остава в матката до термина.

##### **• Кърмене**

Около 0.1% от дозата 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 прогестогени не повлиява количеството и качеството на кърмата. При жени, използващи Мирена по време на кърмене рядко е наблюдавано маточно кървене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са известни.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции се наблюдават по-често през първите месеци след поставянето на Мирена. При по-продължителна употреба на системата те отзвучават. В допълнение към нежеланите

реакции посочени в раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба", се съобщават следните нежелани реакции при жени, използващи Мирена.

Много чести нежелани реакции (настъпващи при повече от 10% от жените използващи Мирена) включват маточно/вагинално кървене включително спотинг, олигоменорея, аменорея и доброкачествени овариални кисти.

При фертилни жени средния брой на дните/месеците със зацапване намалява значително от девет на четири дни през първите 6 месеца на употреба. През първите три месеца намалява и процентът на жените с продължително кървене (повече от осем дни) от 20% на 3%. Според проведени клинични проучвания, през първата година на употреба 17% от пациентките развиват аменорея с продължителност средно три месеца.

Пациентките в перименопауза и постменопауза, които използват Мирена съвместно с естроген-заместителна терапия имат ациклично кървене и зацапване през първите месеци на употреба. След това кървенето намалява значително и около 40% от пациентките изобщо не получават кървене в последните три месеца от първата година на употреба. Нарушенията в менструалния цикъл се наблюдават по-често при жени в перименопауза, в сравнение с тези в постменопауза.

Честотата на доброкачествените овариални кисти зависи от използвания диагностичен метод, като при клинични проучвания уголемени фоликули са били диагностицирани в 12% от пациентките, използващи Мирена. Повечето от тези фоликули са асимптомни и изчезват в рамките на 3 месеца.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции според MedDRA системно органна класификация (MedDRA SOCs). Данните са базирани на клинични проучвания.

Системно-органна класификация	Чести нежелани реакции $\geq 1/100, < 1/10$	Нечести нежелани реакции $\geq 1/1000, < 1/100$	Редки нежелани реакции $\geq 1/10000, < 1/1000$
Психични нарушения	Депресивно настроение Неспокойствие Намалено либидо	Промени в настроението	
Нарушения на нервна система	Главоболие	Мигрена	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Гадене	Подуване на корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Алоpecia Хирзутизъм Сърбеж Екзема	Обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Болка в гърба		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в малкия таз Дисменорея Вагинално течение Вулвовагинит Напрежение в гърдите Болка в гърдите Изхвърляне на системата	Тазова възпалителна болест Ендометрит Цервицит РАР цитонамазка, нормална, клас II	Лерфорация на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отоци	
Изследвания	Покачване на тегло		

Използван е най-подходящия термин MedDRA за описание на определено състояние и неговите синоними и свързани състояния.

#### Състояния свързани с бременността, родовия и послеродов период:

Когато една жена забременее с Мирена in situ, относителния риск от ектопична бременност се повишава.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

В допълнение са докладвани случаи на рак на гърдата (честотата не е известна, вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### 4.9 Предозиране

Неприложимо.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пластмасово IUD с прогестоген

АТС код: G02BA 03.

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

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 подтиска овулацията.

Контрацептивната ефикасност на Мирена е изследвана в 5 големи клинични проучвания с 3330 жени, използващи Мирена. Степента на неуспех (Pearl индекс) е приблизително 0.2% за 1 година, а кумулативната степен на неуспех е приблизително 0.7% за 5 години. Степента на неуспех включва и бременност, дължаща се на неустановено изхвърляне и перфорации. Подобна контрацептивна ефикасност се наблюдава и при проведено обширно постмаркетингово проучване с повече от 17000 жени, използващи Мирена. Тъй като употребата на Мирена не изисква ежедневен прием от пациентите, 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 пациентките с Мирена са с аменорея.

Мирена може да бъде успешно използвана за лечение на идиопатична менорагия. При 88% от жените с менорагия е било наблюдавано намаляване на силата на менструалното кръвотечение към края на третия месец от използването на системата. 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 201 жени в перименопауза и 259 жени в постменопауза, които използват Мирена, не е съобщен нито един случай на хиперплазия на ендометриума за втората група за период от 5 години.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорпция

Мирена започва да отделя левоноргестрел веднага след поставяне. Високото локално излагане на лекарствения продукт в маточната кухина, което е важно за локалното действие на Мирена върху ендометриума, води до силно изразен концентрационен градиент от ендометриума към миометриума (градиент ендометриум към миометриум > 100-кратно), и ниски концентрации на левоноргестрел в серума (градиент ендометриум към серум > 1000 пъти). Първоначалното количество левоноргестрел, което се отделя в маточната кухина *in vivo*, е приблизително 20 микрограма/24 часа и намалява до 10 микрограма/24 часа след 5 години.

### Разпределение

Левоноргестрел се свързва неспецифично със серумните албумини и специфично със секс-хормон свързващия глобулин (SHBG). Около 1-2% от циркулиращия левоноргестрел е представен като свободен стероид и 42-62% са свързани специфично със SHBG. При употребата на Мирена концентрацията на SHBG намалява. Респективно по време на лечението намалява фракцията свързана с SHBG, а свободната фракция се увеличава. Средния обем на разпределение на левоноргестрел е 106 L.

Левоноргестрел се открива в серума един час след поставяне на Мирена. Максималната концентрация се достига в рамките на две седмици след поставяне. В съответствие с намаляващата степен на освобождаване, средната серумна концентрация на левоноргестрел намалява от 206 pg/ml (от 25-я до 75-я процент: 151 pg/ml до 264 pg/ml) при 6 месеца до 194 pg/ml (146 pg/ml до 266 pg/ml) при 12 месеца, и до 131 pg/ml (113 pg/ml до 161 pg/ml) при 60 месеца, при жени в репродуктивна възраст и тегло над 55 kg.

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.

При жени в постменопауза, които използват Мирена едновременно с неперорално лечение с естроген, средната концентрация на левоноргестрел в серума намалява от 257 pg/ml (от 25-я до 75-я процент: 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 едновременно с перорално лечение с естроген, серумната концентрация на левоноргестрел за 12 месеца се увеличава до приблизително 478 pg/ml (от 25-я до 75-я процент: 341 pg/ml до 655 pg/ml), което се дължи на индукцията на SHBG от пероралното лечение с естроген.

### **Биотрансформация**

Левоноргестрел се метаболизира в голяма степен. Основните плазмени метаболити са несвързаните и свързаните форми на 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -тетрахидролевоноргестрел. In vitro и in vivo проучванията показват, че CYP3A4 е основния ензим включен в метаболизма на левоноргестрел, CYP2E1, CYP2C19 и CYP2C9 може би също участват в метаболизма, но в по-малка степен.

### **Отделяне**

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 изпражненията и урината в равни съотношения. Полуживотът на отделяне, който се представя основно чрез метаболитите, е около 1 ден.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на база на проучванията за безопасност, фармакология, токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал на левоноргестрел.

Левоноргестрел е добре известен прогестоген. Профилът на безопасността му е подробно документиран след продължително прилагане. Проучване, проведено върху маймуни с втрематочно отделящ се левоноргестрел в продължение на 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, пластмасовите 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, морски свинчета и зайци и in vitro тест системи, не са показали данни за био-несъвместимост.

## **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**

Няма специални условия на съхранение.

## **6.5 Данни за 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**

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.

Всеки неизползван продукт или остатъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **Притежател на разрешението за употреба:**

Bayer Schering Pharma Oy  
Pansiontie 47, 20210 Turku, Финландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

II-4602/07.04.2009

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

Първо разрешаване за употреба: 05 ноември 1998  
Последно подновяване на разрешението за употреба: 7 април 2009

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07/2009