

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirena 52 mg intrauterinní inzert

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: jeden intrauterinní inzert obsahuje levonorgestrelum 52 mg.
Průměrná rychlost uvolňování *in vivo* je 20 µg/24 hodin během prvního roku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intrauterinní inzert

Levonorgestrelový intrauterinní inzert je tvořen z bílého až téměř bílého jádra krytého neprůhlednou membránou, umístěného na vertikální části tělíska ve tvaru T. Bílé tělísko ve tvaru T má na jednom konci smyčku, na druhém konci dvě horizontální raménka. Ke smyčce jsou připojena hnědá vlákna pro vyjmutí.

T-tělo přípravku Mirena obsahuje síran barnatý, který umožňuje jeho viditelnost při rentgenovém vyšetření. Vertikální část intrauterinního systému je umístěna v zaváděcí trubičce na konci zaváděče. Systém a zaváděč neobsahují viditelné nečistoty.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontracepce

Idiopatická menoragie

Ochrana endometria před hyperplazií během hormonální substituční léčby estrogy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Speciální populace

Pediatrická populace

Nejsou žádné relevantní indikace pro použití přípravku Mirena před nástupem menstruace.

Starší pacientky

Použití přípravku Mirena u žen starších než 65 let nebylo studováno.

Porucha funkce jater

Mirena je u žen s akutním jaterním onemocněním nebo s nádory jater kontraindikována (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Mirena nebylo u žen s poruchou funkce ledvin studováno.

Způsob podání

Mirena zavedená do děložní dutiny je účinná po dobu 8 let v indikaci kontracepce a 5 let v indikaci idiopatická menoragie a v indikaci ochrana endometria před hyperplazií během hormonální substituční léčby estrogeny. Načasování odstranění/výměny viz odstavce „Odstranění/výměna“.

U žen, které užívají hormonální substituční terapii, může být Mirena kombinována s perorálními nebo transdermálními estrogenovými přípravky bez progestagenů.

• **Zavedení a odstranění/výměna**

Zavedení

U fertilních žen se má Mirena zavést do děložní dutiny během prvních sedmi dnů od začátku menstruace.

Systém lze nahradit novým kdykoli během cyklu. Systém lze rovněž zavést ihned po interrupci provedené v I. trimestru těhotenství.

Po porodu je nutno odložit zavedení až po kompletní involuci dělohy, vždy však až po ukončení šestinedělí. Jestliže dochází k involuci dělohy pomaleji, je nutno zvážit odložení zavedení až na 12. týden po porodu.

V případě obtížného zavádění a/nebo neobvyklé bolesti či krvácení během nebo následně po zavedení, má být zvážena možnost perforace a mají být přijaty vhodné kroky jako je fyzikální vyšetření a ultrazvuk. K vyloučení částečné perforace nemusí být samotné fyzikální vyšetření (včetně kontroly vláken) dostačující.

Při použití v indikaci ochrany endometria během substituční terapie estrogeny, může být Mirena u nemenstruujících žen zavedena kdykoliv, jinak během posledních dnů menstruačního krvácení nebo krvácení z odnětí.

Důrazně se doporučuje, aby přípravek Mirena aplikoval pouze lékař, který má již zkušenosti s jejím zaváděním a/nebo lékař v této oblasti dostatečně proškolený.

Odstranění/výměna

Kontracepce: Systém se musí odstranit nebo vyměnit po 8 letech.

Pokud si pacientka nepřeje otěhotnět, vyjmutí systému by mělo být provedeno u fertilních žen do 7 dnů od začátku menstruace, pokud má žena pravidelnou menstruaci. Jestliže se systém odstraní v jiné části cyklu nebo má žena nepravidelnou menstruaci a dotyčná žena měla během předcházejícího týdne pohlavní styk, potom vzniká možnost otěhotnění. Pro zajištění kontinuální antikoncepce má být okamžitě zaveden nový systém nebo má být zahájena alternativní antikoncepční metoda.

Idiopatická menoragie: V případě návratu symptomů idiopatické menoragie má být systém odstraněn nebo nahrazen. Pokud se příznaky po 5 letech používání nevrátí, lze zvážit další používání systému. Vyjměte nebo vyměňte nejpozději po 8 letech.

Ochrana endometria před hyperplazií během hormonální substituční léčby estrogeny: Systém se musí odstranit nebo vyměnit po 5 letech.

Mirena se odstraňuje jemným tahem za vlákna pomocí kleští. Použití nadměrné síly/ostrých nástrojů při odstraňování může způsobit poškození zařízení. Po vyjmutí Mireny je proto třeba zařízení zkontrolovat, aby bylo zajištěno, že je zcela odstraněno. Při obtížném vyjmutí byly hlášeny ojedinělé případy, že váleček obsahující hormon sklouzl přes horizontální raménka tělíska, která byla takto ukrytá uvnitř válečku. Pokud je ověřeno, že systém IUS je kompletní, není v této situaci třeba žádný další zásah. Kulovité rozšíření na koncích ramének obvykle zabrání kompletnímu oddělení válečku od

T-těla systému. Pokud nejsou vlákna viditelná a systém je v dutině děložní, lze jej odstranit pomocí úzkého peánu. To může vyžadovat dilataci cervikálního kanálu nebo jiný chirurgický výkon.

Pokud si uživatelka přeje pokračovat v používání stejné metody, může být současně s vyjmutím vložen nový systém.

- Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Mirena se dodává ve sterilním obalu, který smí být otevřen až bezprostředně před zavedením. Při manipulaci s tělískem je nutné zachovávat zásady aseptiky. Jestliže je sterilní obal porušen, přípravek musí být zlikvidován.

S přípravkem Mirena je v krabičce dodávána i připomínková karta pacientky. Po zavedení vyplňte připomínkovou kartu pacientky a dejte ji pacientce.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství nebo předpokládané těhotenství
- Progestagen-dependentní nádory, např. karcinom prsu
- Současné nebo rekurentní infekce v oblasti pánve
- Cervicitida
- Záněty v oblasti genitálu
- Poporodní endometritida
- Infikovaný potrat během posledních 3 měsíců
- Stavy vedoucí ke zvýšené náchylnosti k infekcím
- Cervikální dysplazie
- Zhoubné bujení dělohy nebo děložního hrdla
- Diagnosticky neobjasněné abnormální děložní krvácení
- Vrozené nebo získané anomálie dělohy včetně fibroidů, pokud deformují děložní dutinu
- Akutní onemocnění jater nebo tumory jater
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití Mireny společně s estrogenem pro hormonální substituční terapii

V případě, že je Mirena používána společně s estrogenem pro hormonální substituční terapii, platí také informace týkající se bezpečnosti estrogenu, které mají být dodržovány.

Trpí-li žena některým z následujících onemocnění nebo objeví-li se některé z těchto onemocnění u ženy s již zavedenou Mirenou, je nutno postupovat velmi opatrně a konzultovat specialistu nebo zvážit možnost vyjmutí tělíska:

- migréna, fokální migrenózní záchvaty s asymetrickou ztrátou zorného pole nebo jiné symptomy tranzitorní mozkové ischemie
- neobvykle silná bolest hlavy
- žloutenka
- výrazné zvýšení krevního tlaku
- závažná arteriální onemocnění jako například cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu
- akutní žilní tromboembolismus

S opatrností může být Mirena použita u žen s vrozeným onemocněním srdce nebo s chlopenním srdečním onemocněním, kde existuje riziko infekční endokarditidy.

Levonorgestrel v malých dávkách může ovlivnit glukózovou toleranci. U diabetiček, kterým byla Mirena zavedena, je proto třeba sledovat glykemie. Obecně však není třeba u těchto diabetiček měnit terapeutický režim.

Nepravidelné menstruační krvácení může skrývat některé známky a příznaky endometriálního karcinomu nebo polypů. V těchto případech je nutné zvážit další diagnostická opatření.

Mirena není metodou první volby u žen, které dosud nebyly těhotné a u postmenopauzálních žen s pokročilou atrofií dělohy.

- Lékařské vyšetření / sledování

Před zavedením je třeba pacientku informovat o účinnosti Mireny i o rizicích, včetně znaků a symptomů těchto rizik, jak je popsáno v příbalové informaci, a nežádoucích účincích spojených s její aplikací. Musí se provést gynekologické vyšetření, včetně vyšetření pánve a vyšetření prsů. Cervikální stěr má být prováděn dle potřeby a hodnocení zdravotnického odborníka. Musí se vyloučit těhotenství a choroby přenosné pohlavním stykem. Veškeré infekce pohlavního ústrojí musí být vyléčeny. K vyloučení těhotenství je třeba načasovat zavedení (viz bod. 4.2.) Dále je třeba určit polohu dělohy a velikost děložní dutiny. Umístění Mireny v děložním fundu je velmi důležité, protože jen tak lze zajistit stejnoměrnou expozici endometria progestagenem, zabránit expulzi tělíska a zajistit maximální účinnost. Je třeba proto pečlivě dodržovat pokyny pro zavedení. Protože technika zavedení je odlišná od techniky zavádění jiných nitroděložních tělísek, je kladen zvláštní důraz na nácvik správného zavádění.

Zavedení a odstranění tělíska může být spojeno s bolestí a krvácením. V důsledku vazovagální reakce může dojít k mdlobě nebo k záchvatu u epileptických pacientek.

Vyšetření pacientky je nutné za 4 až 12 týdnů po zavedení a pak vždy jednou za rok, případně častěji, pokud je vyšetření klinicky indikováno.

Použití Mireny jako postkoitálního kontracepčního prostředku není vhodné.

Protože během prvních měsíců léčby je běžné nepravidelné krvácení nebo špinění, doporučuje se před zavedením Mireny vyloučit endometriální patologii.

Když žena pokračuje v používání Mireny, zavedené původně jako kontracepce, je nutné znovu vyloučit endometriální patologii, objeví-li se poruchy krvácení po zahájení estrogenové substituční terapie.

Jestliže se nepravidelnosti v krvácení objeví během dlouhodobé léčby, mají být rovněž provedena příslušná vyšetření.

- Méně časté krvácení/amenorea

U žen fertilního věku se postupně vyvine méně časté krvácení/amenorea asi u 20 % případů. Do konce osmého roku používání IUS Mirena se vyvine méně časté krvácení u 26 % uživatelů a amenorea u 34 % uživatelů. Pokud se menstruace nedostaví během 6 týdnů od začátku předchozí menstruace, je třeba zvážit, zda nedošlo k otěhotnění. Opakovaný těhotenský test není nutný u pacientek s amenoreou, pokud o těhotenství nesvědčí další symptomy.

Pokud je Mirena užívána v kombinaci s kontinuální estrogenovou substituční terapií, přestane se u většiny žen objevovat krvácení během prvního roku.

- Infekční onemocnění v oblasti pánve

Zaváděcí trubička chrání Mirenu před kontaminací mikroorganismy během zavádění. Aplikátor byl navržen tak, aby minimalizoval riziko infekce. U žen, u nichž bylo aplikováno IUD uvolňující měď, se nejvyšší procento infekcí v oblasti pánve objevuje během prvního měsíce po zavedení a později se snižuje. Některé studie ukazují, že četnost výskytu těchto infekčních onemocnění je menší u žen, kterým byla zavedena do dělohy Mirena, než u žen, u nichž bylo aplikováno IUD uvolňující měď.

Mezi známé rizikové faktory u zánětlivého onemocnění pánve patří sexuální promiskuita. Zánětlivá onemocnění pánve mohou mít závažné důsledky, mohou poškodit fertilitu a zvýšit riziko vzniku mimoděložního těhotenství.

Stejně jako u jiných gynekologických nebo chirurgických zákroků může po zavedení IUD dojít k závažným infekcím nebo sepsím (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A), i když k tomu dochází velice vzácně.

Pokud pacientka trpí opakující se endometritidou či infekcemi v oblasti pánve nebo pokud je akutní infekce závažná nebo se nedostaví v průběhu několika dní reakce na léčbu, musí se Mirena odstranit.

Již při mírných příznacích infekce se doporučuje bakteriologické vyšetření a další sledování pacientky.

- Expulze tělíska

V klinických studiích s Mirenou v indikaci antikoncepce byl výskyt expulze nízký (<4 % zavedení) a ve stejném rozsahu, jaký byl hlášen u jiných intrauterinních inzertů a intrauterinních systémů. K příznakům částečné nebo úplné expulze Mireny patří krvácení nebo bolest. Systém však může být z děložní dutiny vypuzen, aniž by si toho žena všimla, což vede ke ztrátě kontracepční ochrany. Jelikož Mirena snižuje intenzitu menstruačního krvácení, zesílené krvácení může svědčit o expulzi.

Riziko expulze se zvyšuje u

- žen s anamnézou silného menstruačního krvácení (včetně žen, které používají Mirenu k léčbě silného menstruačního krvácení)
- žen s vyšším než normálním BMI v době zavedení; toto riziko se zvyšuje postupně se zvyšujícím se BMI

Žena má být poučena o možných známkách expulze a o tom, jak kontrolovat vlákna Mireny, a že je třeba kontaktovat svého ošetřujícího lékaře, pokud vlákna nenahmatá. Dokud nebude potvrzena poloha Mireny, má být používána bariérová antikoncepce (například kondom).

I částečná expulze systému může snížit účinnost Mireny.

Částečně vypuzená Mirena musí být odstraněna. Nový systém může být zaveden v okamžiku vyjmutí, jakmile je vyloučeno těhotenství.

- Perforace

Může dojít k perforaci nebo penetraci děložního těla nebo hrdla nitroděložním systémem, nejčastěji během zavádění, přestože to někdy může být detekováno později, a účinnost Mireny může být snížena. Systém se v takovém případě musí odstranit; může být zapotřebí chirurgický zákrok.

V rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervencií kohortové studii provedené u uživatelů IUD (n = 61 448 žen) s dobou sledování 1 rok, byla incidence perforace 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) na 1 000 zavedení v celé studijní kohortě; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) na 1 000 zavedení v kohortě s Mirenou a 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) na 1 000 zavedení v kohortě s IUD uvolňujícím měď. Studie prokázala, že jak kojení v době zavedení, tak zavedení do 36 týdnů po porodu byly spojené se zvýšeným rizikem perforace (viz tabulka 1). Oba rizikové faktory jsou nezávislé na typu zavedeného IUD.

Tabulka 1: Incidence perforace na 1 000 zavedení pro celou studijní kohortu sledovanou po dobu 1 roku, stratifikovaná podle kojení a doby od porodu v době zavedení (rodící ženy)

	Kojení v době zavedení	Nekojení v době zavedení
Zavedení ≤ 36 týdnů po porodu	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 zavedení)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 zavedení)
Zavedení > 36 týdnů po porodu	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 zavedení)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41910 zavedení)

Během prodloužené doby sledování na 5 let v podskupině této studie (n = 39 009 žen, které měly zavedenou Mirenu nebo IUD obsahující měď, kdy za dobu pěti let sledování byly k dispozici údaje od 73 % těchto žen) byla incidence perforace zjištěna kdykoli v průběhu celého pětiletého období 2,0 (95% CI: 1,6 - 2,5) na 1000 inzercí. Kojení v době zavedení a zavedení do 36 týdnů po porodu byly potvrzeny jako rizikové faktory i v podskupině sledované po dobu 5 let.

Riziko perforace může být zvýšené u žen s dělohou fixovanou v retroverzi.

Opětovné vyšetření po zavedení se má řídit pokyny uvedenými výše v oddíle “Lékařské vyšetření/sledování“, které mohou být u žen s rizikovými faktory pro perforaci v případě klinické indikace upraveny.

- **Karcinom prsu**

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií ukázala, že u žen užívajících kombinovanou perorální antikoncepci (COCs), zejména estrogen-progestagenové přípravky, existuje mírně zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu. Toto zvýšené riziko postupně klesá v průběhu 10 let po ukončení užívání kombinované perorální antikoncepce. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen mladších 40 let, zvýšení počtu případů diagnostikovaného karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelů kombinované perorální antikoncepce je malý ve srovnání s celkovým rizikem karcinomu prsu. Riziko karcinomu prsu u uživatelů pouze progesteronové perorální antikoncepce je pravděpodobně stejného rozsahu jako riziko spojené s kombinovanou perorální antikoncepcí. Pro přípravky obsahující pouze progestagen je důkaz založen na mnohem menší populaci uživatelů a je proto méně přesvědčivý než pro kombinovanou perorální antikoncepci.

Riziko u postmenopauzálních žen

Riziko vzniku karcinomu prsu je zvýšené u postmenopauzálních žen užívajících systémovou (tj. perorální nebo transdermální) hormonální substituční terapii (HRT). Toto riziko je vyšší u kombinované estrogen-progestagenové hormonální substituční terapie než u pouze estrogenové hormonální substituční terapie. Informace o estrogenové složce přípravku má být rovněž konzultována.

Dostupné údaje ukazují, že Mirena nezvyšuje riziko rakoviny prsu u pre-menopauzálních žen do 50 let věku. Kvůli omezené expozici v klinických studiích s Mirenou při indikaci ochrana endometria před hyperplazií během hormonální substituční léčby estrogeny nejsou dostatečné údaje pro potvrzení nebo vyvrácení rizika rakoviny prsu při použití Mireny v této indikaci.

- **Mimoděložní těhotenství**

U žen s mimoděložním těhotenstvím v anamnéze, po chirurgickém zákroku na vejcovodech nebo po prodělaném zánětlivém onemocnění pánve je vyšší riziko mimoděložního těhotenství. Jestliže se vyskytne bolest v podbříšku, má se vzít v úvahu možnost mimoděložního těhotenství, zvláště pokud se nedostaví menstruace nebo pokud žena s amenoreou začne krváčet. Absolutní riziko mimoděložního těhotenství u žen používajících Mirenu je nízké v důsledku celkově snížené pravděpodobnosti otěhotnění u žen používajících Mirenu v porovnání s ženami, které žádnou kontracepci neužívají. V rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervenci kohortové studii se sledovacím obdobím 1 rok byla četnost ektopického těhotenství u Mireny 0,02 %. V klinických studiích byla absolutní četnost mimoděložního těhotenství u Mireny přibližně 0,1 % za rok, ve srovnání s 0,3-0,5 % za rok u žen,

které žádnou kontracepci neužívají. Nicméně pokud žena otěhotní se zavedenou Mirenou, pravděpodobnost, že toto těhotenství je mimoděložní, se zvyšuje.

- Ztracená vlákna

Jestliže při kontrolních vyšetřeních nejsou na děložním hrdle viditelná vlákna, je třeba vyloučit možnost těhotenství. Vlákna mohou být vtažena do dělohy nebo do cervikálního kanálu a mohou se znovu objevit během další menstruace. Jestliže bylo vyloučeno těhotenství, lze obvykle vlákna najít při jemné sondáži pomocí vhodného nástroje. Pokud se vlákna nenajdou, je třeba zvážit možnost expulze nebo perforace. Pro stanovení polohy Mireny lze využít ultrazvuk. Není-li ultrazvuk dostupný, nebo není-li vyšetření úspěšné, může být použit rentgen.

- Zvětšené folikuly

Vzhledem k tomu, že kontracepční účinek Mireny je dán převážně lokálním působením, u fertilních žen obvykle zůstává zachován ovulační cyklus s rupturou folikulů. Atrezie folikulu je někdy opožděná a folikulogeneze pokračuje. Tyto zvětšené folikuly nelze klinicky rozlišit od ovariálních cyst. Zvětšené folikuly byly jako nežádoucí účinek hlášeny přibližně u 12 % žen s IUS Mirena. Většina těchto folikulů je asymptomatická, někdy však mohou být doprovázeny bolestí v oblasti pánve nebo dyspareunií.

Ve většině případů zvětšené folikuly spontánně zmizí během dvou až tří měsíců. Pokud se tak nestane, doporučuje se pokračovat v kontrole ultrazvukem a učinit další diagnostická/ terapeutická opatření. Vzácně může být nezbytné provést chirurgický zákrok.

- Psychiatrické poruchy

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Důležité informace o některých složkách přípravku Mirena

Tělo Mireny ve tvaru T obsahuje síran barnatý, který tak činí tělísko viditelné při rentgenovém vyšetření.

- Bezpečnostní opatření při odstranění

Použití nadměrné síly/ ostrých nástrojů při odstraňování může způsobit poškození zařízení (viz bod 4.2). Po vyjmutí Mireny je proto třeba zařízení zkontrolovat, aby bylo zajištěno, že je zcela odstraněno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: je třeba se seznámit s informacemi o přípravku současně užívaných léků na předpis, aby se identifikovaly potenciální interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Mirena

Interakce mohou nastat u léčiv, která indukují nebo inhibují mikrozomální enzymy, což může vést ke zvýšení nebo snížení clearance pohlavních hormonů.

Látky zvyšující clearance levonorgestrelu, např.:

Fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a možná také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou. Vliv těchto léků na účinnost přípravku Mirena není znám, ale není považován za velmi důležitý z důvodu lokálního mechanismu účinku.

Látky s různými účinky na clearance levonorgestrelu:

Při současném podávání s pohlavními hormony může mnoho inhibitorů proteázy HIV / HCV a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci progestinu.

Látky, které snižují clearance levonorgestrelu (enzymové inhibitory), např.:

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plasmatickou koncentraci progestinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

• Těhotenství

Použití přípravku Mirena v těhotenství nebo při podezření na těhotenství je kontraindikováno (viz 4.3 Kontraindikace).

Pokud žena otěhotní se zavedeným přípravkem Mirena, systém musí být co nejdříve odstraněn, protože jakákoli kontracepce ponechaná *in situ* může zvýšit riziko potratu nebo předčasného porodu.

Odstranění Mireny nebo sondáž dělohy může také vyvolat spontánní potrat. Musí být vyloučeno mimoděložní těhotenství.

Pokud si žena přeje, aby těhotenství pokračovalo, přestože systém nelze vyjmout, je nutné ji informovat o rizicích a důsledcích případného předčasného porodu pro dítě. Průběh takového těhotenství je třeba pečlivě monitorovat. Ženu je třeba poučit, aby hlásila všechny příznaky, které by mohly znamenat komplikace těhotenství, např. křečovitě bolesti břicha s horečkou.

Navíc nelze vyloučit zvýšené riziko virilizačních účinků na plod ženského pohlaví vzhledem k intrauterinní expozici levonorgestrelu. Byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným IUS s levonorgestrem.

• Kojení

Denní dávka levonorgestrelu a jeho koncentrace v krvi jsou u přípravku Mirena nižší než u jiných hormonálních kontraceptiv, ačkoliv byl levonorgestrel zjištěn v mateřském mléce.

Přibližně 0,1 % dávky levonorgestrelu je dodáváno dítěti během kojení. Není však pravděpodobné, že by při dávce uvolněné z Mireny, která je zavedena v děložní dutině, existovalo pro dítě nějaké riziko.

Při používání přípravku Mirena za 6 týdnů po porodu nebyl prokázán žádný negativní vliv na růst a vývoj dítěte. Kontracepční metody tvořené pouze progestagenem nemají vliv na množství ani na kvalitu mateřského mléka. Vzácně je u žen používajících Mirenu v období kojení hlášeno děložní krvácení.

• Fertilita

Po vyjmutí Mireny se fertilita vrací k normě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie hodnotící vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Po zavedení Mireny se u většiny žen objevují změny menstruačního krvácení. Během prvních 90 dní po pomenstruačním zavedení Mireny se u 22 % žen vyskytuje prodloužené krvácení a u 67 % žen nepravidelné krvácení, na konci prvního roku po zavedení se výskyt prodlouženého krvácení snižuje na 3 %, nepravidelného krvácení na 19 %. Současně během prvních 90 dní ženy trpí amenoreou v 0 % a méně častým krvácením v 11 %, na konci prvního roku po zavedení se výskyt amenorey zvyšuje na 16 % a v případě méně častého krvácení na 57 %. Na konci 8. roku po zavedení Mireny je výskyt prodlouženého krvácení u 3 % uživatelék, nepravidelného krvácení u 10 %, amenorey u 34 % a méně častého krvácení u 26 % uživatelék.

Při použití Mireny v kombinaci s kontinuální estrogenovou substituční terapií postupně přestane většina žen během prvního roku menstruovat.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků hlášených po zavedení Mireny jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$) a není známo. Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky podle MedDRA tříd orgánových systémů (MedDRA SOCs). Frekvence je vyjádřením hrubého výskytu událostí pozorovaných v klinických studiích v indikaci kontracepce a idiopatická menoragie / silné menstruační krvácení, zahrnující 5091 žen a 13 320 žen-rok.

Nežádoucí účinky v klinických studiích v indikaci ochrana před endometriální hyperplazií během estrogenové substituční terapie (zahrnující 511 žen a 1218,9 žen-rok) byly pozorovány s podobnou frekvencí, pokud není v poznámce pod čarou uvedeno jinak.

Tabulka2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada/ Deprese Nervozita Snížené libido		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Migréna	
Cévní poruchy		Závrať		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha Nauzea	Břišní distenze	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	Alopecie Hirsutismus Pruritus Ekzém Chloasma/ kožní hyperpigmentace	Vyrážka Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad**		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Benigní ovariální cysty Krvácení z dělohy/pochvy včetně špinění, oligomenorey, amenorey	Pánevní bolest Dysmenorea Poševní výtok* Vulvovaginitida* Citlivost Bolest prsou Expulze intrauterinního kontracepčního inzeru	Perforace dělohy*** Pánevní zánětlivé onemocnění Endometritida Cervicitida/ abnormální nález ve stěru hrdla děložního (Pap), skupina II	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti		

Pro popis určitých reakcí, jejich synonym a příbuzných stavů jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

*Studie ochrany endometria: časté

**Studie ochrany endometria: velmi časté

***Tato frekvence je založena na rozsáhlé prospektivní srovnávací neintervenční kohortové studii u uživatelů IUD, která ukázala, že zavedení v období kojení a do 36 týdnů po porodu jsou nezávislé rizikové faktory pro perforaci (viz bod 4.4.). V klinických studiích s přípravkem Mirena, kde byly vyloučeny kojící ženy, byla frekvence perforace “vzácná”.

Samostatná studie s 362 ženami, které používaly Mirenu déle než 5 let, prokázala konzistentní profil nežádoucích účinků v 6. až 8. roce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:

Pokud žena otěhotní se zavedenou Mirenou, relativní riziko mimoděložního těhotenství je zvýšeno (viz bod 4.4).

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Partner může během pohlavního styku cítit vlákna pro vyjmutí systému.

Poruchy prsu:

Riziko rakoviny prsu není známo, pokud je Mirena používána v indikaci ochrana před endometriální hyperplazií během estrogenové substituční terapie. Byly hlášeny případy rakoviny prsu (frekvence není známa, viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poranění, otravy a procedurální komplikace:

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s procesem zavádění nebo vyjímání Mireny:

Procedurální bolest, procedurální krvácení, vazovagální reakce související se zaváděním se závratí nebo synkopou. Proces může u pacientek s epilepsií vyvolat epileptický záchvat.

Infekce a infestace:

Po zavedení IUD byly hlášeny případy sepse (včetně sepse způsobené streptokoky skupiny A) (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Není relevantní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: G02BA03

Farmakoterapeutická skupina: nitroděložní tělísko s progestinem

Levonorgestrel je progestagen s anti-estrogenní aktivitou, který se v gynekologické praxi používá různým způsobem: jako progestagenová složka perorálních antikoncepčních prostředků, při hormonální substituční terapii nebo samostatně ve formě progestagenových antikoncepčních pilulek a podkožních implantátů. Levonorgestrel lze aplikovat také přímo do děložní dutiny pomocí nitroděložního tělíska, což umožňuje podávání velmi malých denních dávek, protože se hormon uvolňuje přímo do cílového orgánu.

Mirena má převážně lokální progestagenní účinek v dutině děložní. Vysoká koncentrace levonorgestrelu v endometriu tlumí endometriální estrogenové a progesteronové receptory, snižují tak citlivost endometria vůči cirkulujícímu estradiolu. Výsledný efekt je silně antiproliferativní. V

endometriu jsou patrné morfologické změny a mírná reakce na cizí těleso. Zahuštění cervikálního hlenu brání průniku spermií cervikálním kanálem. Místní prostředí uvnitř dělohy a vejcovodů inhibuje mobilitu a funkci spermií a brání tak oplodnění. U některých žen dochází k inhibici ovulace.

Kontracepční účinnost Mireny byla sledována v 5 velkých klinických studiích s 3 330 ženami používajícími Mirenu. Kontracepční účinnost během prodlouženého používání delšího než 5 let byla sledována u 362 žen v klinické studii s Mirenou, 221 žen dokončilo 8. rok studie. Během 6. až 8. roku používání Mireny byl Pearl Index 0,28 [95% CI (0,03; 1,00)].

Tabulka 3: Kumulativní četnost selhání (%) a Pearl index

Rok	Kumulativní četnost selhání (%) [*] (95% CI)	Pearl Index (95% CI)
Kontracepční účinnost během let 1-5 (n= 3330, Poolované údaje ze studií do 5 let používání)		
Rok 1	0,20 (0,09, 0,46)	0,21 (0,08, 0,45)
Roky 1-5	0,71 (0,37, 1,33)	
Kontracepční účinnost během 6 až 8 let (n=362, Mirena Prodloužená studie)		
Rok 6	0,29 (0,04, 2,05)	0,34 (0,01, 1,88)
Rok 7		0,40 (0,01, 2,25)
Rok 8		0,00 (0,00, 1,90)
Rok 6 až 8	0,68 (0,17, 2,71)	0,28 (0,03, 1,00)

^{*}metoda Kaplan-Meier

Četnost selhání zahrnuje i těhotenství způsobená nepozorovanou expulzí nebo perforací. Podobná kontracepční účinnost byla pozorována ve velké postmarketingové studii s více než 17000 uživatelkami Mireny. Protože používání Mireny nevyžaduje denní aktivní spolupráci ženy, je četnost těhotenství při „běžném použití“ podobná četnosti, která byla pozorována v kontrolovaných klinických studiích („perfektní použití“).

Aplikace Mireny neovlivňuje budoucí fertilitu. Přibližně 80 % pacientek, které si přály otěhotnět, počaly během 12 měsíců po vyjmutí systému.

Průběh menstruačního cyklu je výsledkem přímého působení levonorgestrelu na endometrium a není obrazem ovariálního cyklu. U žen s různým průběhem krvácení není zřejmý rozdíl ve vývoji folikulů, v ovulaci nebo v tvorbě estradiolu a progesteronu. V procesu inaktivace proliferace endometria může stoupnout počet dní špinění v prvních měsících používání. Poté má výrazná suprese endometria za následek redukci délky a intenzity menstruačního krvácení během používání Mireny. Slabé krvácení často přejde až v oligomenoreu nebo amenoreu. Ovariální funkce je normální a hladiny estradiolu se udržují dokonce i u žen s amenoreou.

Mirenu lze úspěšně využít při léčbě idiopatické menoragie. U žen s menoragií jsou na konci třetího měsíce menstruační ztráty krve sníženy o 62–94 % a na konci šestého měsíce používání nižší o 71–95 %. Ve srovnání s endometriální ablací nebo resekci byla u Mireny prokázána stejná účinnost na snížení menstruační ztráty krve až do dvou let. U menoragie vyvolané submukózními fibroidy však může být reakce méně příznivá. Díky slabšímu krvácení stoupá koncentrace krevního hemoglobinu. Mirena také zmírňuje obtíže při dysmenoree.

Účinnost Mireny v prevenci endometriální hyperplazie během kontinuální terapie estrogeny je stejně dobrá jak při orální aplikaci estrogenů, tak při transdermální aplikaci. Frekvence hyperplazie pozorovaná při léčbě samotnými estrogeny je až 20 %. V klinických studiích, kterých se zúčastnilo celkem 634 perimenopauzálních a postmenopauzálních uživatelék Mireny, nebyl pozorován žádný případ endometriální hyperplazie během sledování trvajícího od jednoho až do pěti let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivou látkou Mireny je levonorgestrel. Levonorgestrel je uvolňován přímo do děložní dutiny. V tabulce 3 jsou uvedeny odhadované rychlosti uvolňování *in vivo* pro různé časové úseky.

Tabulka 4. Odhadované rychlosti uvolňování *in vivo* u přípravku Mirena

Čas	Odhadované rychlosti uvolňování <i>in vivo</i> [μg/24 hodin]
24 dní po zavedení	21
60 dní po zavedení	21
1 rok po zavedení	19
3 roky od zavedení	14
5 let po zavedení	11
8 let po zavedení	7
Průměr během 1 roku	20
Průměr během 3 let	18
Průměr během 5 let	15
Průměr během 6 let	13

Absorpce

Na základě měření sérových koncentrací se po zavedení levonorgestrel ihned uvolňuje do děložní dutiny. Více než 90 % uvolněného levonorgestrelu je systémově dostupných.

Po zavedení Mireny je levonorgestrel zjištěitelný v séru za 1 hodinu. Maximální koncentrace v séru/plazmě je dosažena během 2 týdnů po zavedení a činí přibližně 180 ng/l (CV 38,3 %). V souladu s klesajícím uvolňováním se snižuje i geometrický průměr koncentrace levonorgestrelu v séru/plazmě průběžně, jak ukazuje tabulka 5.

Tabulka 5: Celkové plazmatické koncentrace LNG:

Čas po zavedení	Celkové plazmatické koncentrace LNG: [ng/L] (geometrická CV%)
24 dní	175 (37,6)
2 měsíce	169 (37,1)
1 rok	159 (37,4)
3 roky	139 (37,8)
5 let	123 (38,2)
8 let	100 (39,9)

Vysoká koncentrace látky v děložní dutině vede k vysokému koncentračnímu gradientu přes endometrium do myometria (více než 100násobný koncentrační spád endometrium – myometrium) a k nízké koncentraci levonorgestrelu v séru (koncentrační spád endometrium – sérum více než 1000).

U postmenopauzálních žen se zavedenou Mirenou současně používající ne perorální estrogenovou léčbu, průměrná sérová koncentrace levonorgestrelu klesá z 257 pg/ml (25. až 75. percentil: 186 pg/ml až 326 pg/ml) za 12 měsíců na 149 pg/ml (122 pg/ml až 180 pg/ml) za 60 měsíců. Pokud je Mirena

používána současně s perorální estrogenovou léčbou, je sérová koncentrace levonorgestrelu za 12 měsíců zvýšena asi na 478 pg/ml (25. až 75. percentil: 341 pg/ml až 655 pg/ml) vzhledem k indukci SHBG perorálními estrogeny.

Distribuce

Levonorgestrel se nespecificky váže na sérový albumin a specificky na globulin vázající hormony pohlavních hormonů (SHBG). Méně než 2 % cirkulujícího levonorgestrelu je přítomno jako volný steroid. Levonorgestrel se váže s vysokou afinitou k SHBG. Proto změny koncentrace SHBG v séru vedou ke zvýšení (při vyšších koncentracích SHBG) nebo ke snížení (u nižších koncentrací SHBG) celkové koncentrace levonorgestrelu v séru. Koncentrace SHBG klesla v průměru zhruba o 20 % během prvních dvou měsíců po zavedení Mireny, zůstala stabilní a poté se zvyšovala pouze mírně až do konce 8. roku používání.

Průměrný distribuční objem levonorgestrelu je asi 106 l.

Tělesná hmotnost a sérová koncentrace SHBG ovlivňují systémovou koncentraci levonorgestrelu, to znamená, že nižší tělesná hmotnost a/nebo vyšší hladina SHBG zvyšují koncentraci levonorgestrelu. U žen ve fertilním věku s nižší tělesnou hmotností (37 až 55 kg) je průměrná sérová koncentrace levonorgestrelu asi 1,5krát vyšší.

Biotransformace

Levonorgestrel je v rozsáhlé míře metabolizován. Nejdůležitějšími metabolickými cestami jsou redukce $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylace v polohách 2a, 1 β a 16 β , následovaná konjugací. CYP3A4 je hlavní enzym podílející se na oxidativním metabolismu LNG. Dostupné údaje *in vitro* naznačují, že CYP zprostředkované biotransformační reakce mohou mít menší význam pro LNG ve srovnání s redukcí a konjugací.

Eliminace

Celková clearance levonorgestrelu z plasmy je přibližně 1,0 ml/min/kg. Pouze stopové množství levonorgestrelu se vylučuje v nezměněné formě. Metabolity jsou vylučovány stolicí a močí ve vylučovacím poměru 1. Poločas exkrece, reprezentovanými převážně metabolity je přibližně 1 den.

Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika levonorgestrelu závisí na koncentraci SHBG, která je ovlivněna estrogeny a androgeny. Snížení koncentrace SHBG vede ke snížení celkové koncentrace levonorgestrelu v séru, což ukazuje na nelineární farmakokinetiku levonorgestrelu s ohledem na čas. Na základě zejména lokálního účinku Mireny se neočekává žádný vliv na účinnost Mireny.

5.3 Předklinické údaje vztahujících se k bezpečnosti

Předklinická hodnocení bezpečnosti, založená na studiích farmakologické bezpečnosti, farmakokinetiky, toxicity, genotoxicity a studiích kancerogenního potenciálu levonorgestrelu, neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Levonorgestrel je osvědčený a dobře známý progestagen. Bezpečnostní profil při systémové aplikaci je spolehlivě doložen. Studie na opicích, jimž bylo na 9 až 12 měsíců zavedeno tělísko s levonorgestrem, potvrdila místní farmakologický účinek s dobrou lokální tolerancí a nepopsala žádné známky systémové toxicity. U králíků po nitroděložní aplikaci levonorgestrelu nebyla popsána žádná embryotoxicita. Bezpečnost elastomeru tvořícího rezervoár hormonu, polyethylenového materiálu a kombinace elastomeru a levonorgestrelu byla testována z hlediska genetické toxikologie ve standardních testovacích systémech *in vitro* i *in vivo*. Biokompatibilita byla testována na myších, potkanech, morčatech a králících a v *in vitro* testu. V žádném případě nebyla prokázána bioinkompatibilita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek:

Polyethylen, síran barnatý, hnědý oxid železitý, dimetikon.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Systém spolu s doplňky je zataven ve sterilním blistru PE/APET nebo PE/PETG, který je uložen v krabici.

Upozornění:

Na blistru je přes původní etiketu s rumunským textem nalepena etiketa s českým překladem textu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Konkrétní pokyny pro zavádění jsou přiloženy v balení. Další informace jsou uvedeny také v bodě 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“, odstavec Zavedení a odstranění/výměna. Protože technika zavádění je odlišná od ostatních IUD, je kladen zvláštní důraz na její správné nacvičení.

Jakýkoliv nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Německo

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/372/97-C/PI/014/19

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2023