

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mirena, 20 mikrogrammi/24 tunnis intrauteriinne ravivahend

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks intrauteriinne ravivahend sisaldab 52 mg levonorgestreeli, mida vabaneb 20 mikrogrammi/24 tunnis.

INN. *Levonorgestrelum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Intrauteriinne ravivahend.

Levonorgestreeli vabastav intrauteriinne ravivahend (e emakasisene süsteem, ESS) koosneb läbipaistmatu membraaniga kaetud valgest või valkjast toimeainet sisaldavast silindrist, mis asetseb T-kujulise süsteemi vertikaalses osas. Valge T-kujulise süsteemi vertikaalse osa ühes otsas on silmus, teises kaks horisontaalset haara. Silmuse külge on kinnitatud pruunid eemaldusniidid. Mirena T-kujuline raam sisaldab baariumsulfaati ning on seega röntgenuuritus nähtav. ESS-i vertikaalne osa on asetatud inserteri (EVOINSERTER[®]) tipus olevasse paigaldustorusse.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rasestumise vältimine. Idiopaatiline menorraagia. Östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Mirena paigaldatakse emakaõõnde ning selle toime kestab:

- 6 aastat, kui seda kasutatakse kontratseptsiooni näidustusel;
- 5 aastat, kui seda kasutatakse näidustustel idiopaatiline menorraagia või östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimine.

Hormoonasendusravi saavatel naistel võib Mirena't kasutada kombineeritult suukaudse või transdermaalse progestageenita östrogeenpreparaadiga.

- Paigaldamine ja eemaldamine/asendamine

Fertiilses eas naistele tuleb Mirena emakaõõnde paigaldada seitsme päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest. Mirena't võib vahetada uue vahendi vastu igal menstruaaltsükli päeval. Pärast esimese trimestri aborti võib intrauteriinne ravivahendi paigaldada kohe.

On tungivalt soovitatav, et Mirena paigaldab arst (vajadusel ka ämmaemand/tervishoiutöötaja), kes omab Mirena paigaldamise kogemusi või on läbinud piisava koolituse Mirena paigaldamiseks. Sünnituse järgselt võib intrauteriinne ravivahendi paigaldada alles siis, kui emakas on taastanud oma algse suuruse, kuid mitte varem kui 6 nädalat pärast sünnitust. Juhul kui involutsioon viibib, võib Mirena paigaldada 12 nädalat pärast sünnitust. Juhul kui paigaldamine on raske ja/või esineb

patsiendil protseduuri ajal või selle järgselt tõsiseid valusid või veritsust, tuleb arvestada vahendi võimaliku perforatsiooniga ning teostada vajalikud toimingud nagu füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring. Vaid füüsilise läbivaatuse teostamine (sh niitide kontroll) ei pruugi olla piisav, välistamaks vahendi osalist väljalangust.

Kui Mirena't kasutatakse endomeetriumi kaitseks östrogeenasendusravi ajal, võib selle paigaldada menstruatsiooni või vereerituse viimastel päevadel või amenorraagiaga naisele igal ajal.

Mirena eemaldatakse tangidega õrnalt niitidest tõmmates. Kui niidid pole nähtaval ning süsteem asub emakaõõnes, tuleb vahendi eemaldamiseks kasutada kitsaid *tenaculum*'e. Sellisel juhul võib vajalikuks osutada emakakaelakanali dilatatsioon või mõni muu kirurgiline protseduur.

Intrauteriinne ravivahend tuleb eemaldada:

- 6 aasta möödudes, kui seda kasutatakse kontratseptsiooni näidustusel;
- 5 aasta möödudes, kui seda kasutatakse idiopaatilise menorraagia või östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimise näidustusel.

Juhul kui kasutaja soovib sama meetodiga jätkata, võib uue Mirena paigaldada samal visiidil.

Kui naine ei soovi rasestuda, tuleb Mirena eemaldada fertiilses eas naistel regulaarse menstruaaltsükli olemasolul 7 päeva jooksul menstruatsiooni algusest. Kui vahend eemaldatakse mõnel muul ajal või kui naisel ei esine regulaarset menstruatsiooni ja ta on olnud eelneva nädala jooksul suguhütes, võib ta rasestuda. Pideva kontratseptiivse toime tagamiseks tuleb kohe paigaldada uus vahend või alustada mõne teise rasestumisvastase meetodi kasutamist.

Peale Mirena eemaldamist peab kontrollima süsteemi terviklikkust. Raskendatud eemaldamiste puhul on üksikutel juhtudel teatatud hormoonsilindri libisemisest üle horisontaalsete haarade peites need silindri sisemusse. Kui on veendunud ESS-i terviklikkuses, pole edasine sekkumine vajalik. Horisontaalsete haarade otstes olevad nupud hoiavad tavaliselt ära silindri täieliku eraldumise T-raamist.

- Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Mirena asetseb steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne paigaldamisprotseduuri. Pakendist välja võetud vahendit tuleb käsitseda aseptika nõuetest lähtuvalt. Juhul kui steriilne pakend on katki, tuleb intrauteriinne ravivahend ära visata.

Mirena väliskarbis sisaldub ka patsiendikaart, mis tuleb pärast paigaldamist täita ja anda patsiendile.

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Puudub näidustus Mirena kasutamiseks enne menarhet.

Eakad

Üle 65-aastastel naistel ei ole Mirena toimet uuritud.

Maksakahjustusega patsiendid

Ägeda maksahaiguse või maksakasvajaga naistele on Mirena vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega naistel ei ole Mirena toimet uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus või raseduse kahtlus
- Progestageen-sõltuvad kasvaja, nt rinnanäärmevähk
- Äge või krooniline väikevaagna organite põletik

- Emakakaelapõletik
- Alumise genitaaltrakti infektsioonid
- Sünnitusjärgne endometriit
- Abordijärgne endometriit viimase kolme kuu jooksul
- Seisundid, mida seostatakse infektsioonidele vastuvõtlikkuse suurenemisega
- Emakakaela düsplaasia
- Emaka või emakakaela maliigsus
- Ebaselge etioloogiaga veritsus emakast
- Kaasasündinud või omandatud emaka anomaaliad, k.a emaka fibroomid, kui need moonutavad emakaõõne kuju
- Äge maksahaigus või maksakasvaja
- Ülitundlikkus levonorgestreeli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mirena kasutamine östrogeenasendusravi ajal

Juhul, kui Mirena't kasutatakse östrogeenasendusravi ajal, peab jälgima lisks ka östrogeenide kohta käivat ohutusala informatsiooni.

Alljärgnevate seisundite esinemisel või esmakordsel ilmnemisel võib Mirena't kasutada ettevaatusega pärast spetsialistiga konsulteerimist. Kaaluda võib ka juba paigaldatud Mirena eemaldamist:

- migreeni, fokaalse migreeni, millega kaasnevad asümmeetrilised nägemishäired, või teiste transitoorsele ajuisheemiale viitavate sümptomite esinemine;
- väga tugev peavalu;
- ikterus;
- vererõhu tõus;
- raske veresoonkonna haigus, nt insult või müokardiinfarkt;
- äge venoosne trombemboolia.

Kaasasündinud südamehaiguse või südameklapi rikkega naistel peab Mirena't kasutama ettevaatusega, sest neil esineb infektsioosse endokardiidi tekke oht.

Levonorgestreeli madal annus võib mõjutada glükoositaluvust, mistõttu tuleb Mirena't kasutaval diabeetikutel jälgida vere glükoosisisaldust. Üldjuhul ei ole vaja Mirena't kasutaval diabeetikutel raviskeemi muuta.

Ebaregulaarne veritsus võib maskeerida endomeetriumi polüübile ja vähile omaseid sümptomeid. Seetõttu tuleb sellistel juhtudel rakendada diagnostilisi meetmeid.

Mirena ei ole esimene valik atrofeerinud emakaga postmenopausis naistele.

Arstlik läbivaatus/konsultatsioon

Enne Mirena paigaldamist tuleb patsienti informeerida ravimi toimest, riskidest (sh nende riskide nähtudest ja sümptomitest, nagu on kirjeldatud pakendi infolehes) ning võimalikest kõrvaltoimetest. Vajalik on teostada füüsiline läbivaatus, sh väikevaagna ja rinnanäärmete kontroll. Arsti hinnangu alusel võib vajadusel teostada ka Pap-testi. Raseduse ning sugulisel teel levivate haiguste esinemine tuleb välistada ning suguelundite infektsioonid eelnevalt välja ravida. Kindlaks tuleb määrata emaka asend ning emakaõõne suurus. Mirena õige asetamine emakapõhja on määrava tähtsusega, et tagada progestageeni ühtlane mõju endomeetriumi, hoida ära väljalangemist ning tagada maksimaalne efektiivsus. Seetõttu tuleb hoolikalt järgida paigaldamisjuhiseid. Kuna Mirena paigaldamise tehnika erineb teiste intrauteriinsete vahendite omast, tuleb erilist rõhku pöörata korrektse paigaldamistehnika omandamisele. Mirena paigaldamisel ja eemaldamisel võib esineda valu ja veritsust. Protseduur võib põhjustada minestamist vasovagaalse reaktsiooni tagajärjel või krampe epileptilistel patsientidel.

Patsienti tuleb uuesti kontrollida 4...12 nädalat pärast Mirena paigaldamist ning edaspidi üks kord aastas, kliiniliste näidustuste korral ka tihedamini.

Mirena ei sobi postkoitaalseks kontratseptsiooniks.

Kuna ebaregulaarne veritsus ja määrimine on ravi esimestel kuudel tavaline, on soovitatav enne Mirena paigaldamist välistada endomeetriumi patoloogia.

Kui naine jätkab varem paigaldatud Mirena kasutamist lisanduva östrogeenasendusravi ajal, tuleb veritsemisnähtude ilmnemisel välistada endomeetriumi patoloogia.

Kui veritsus ilmneb pikaajalise ravi taustal, tuleb rakendada vastavaid diagnostilisi meetmeid.

Oligomenorröa/amenorröa

Ligikaudu 57% Mirena fertiilses eas kasutajatest kujuneb esimese kasutusaasta jooksul järk-järgult välja oligomenorröa ja 16% amenorröa. Kuuenda kasutusaasta lõpus esines oligomenorröad 31% ja amenorröad 24% Mirena kasutajatest. Kui menstruatsioon ei alga 6 nädala möödumisel eelmisest menstruatsioonist, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Amenorröaga naistel ei ole vaja teha korduvaid rasedusteste, välja arvatud juhtudel, kui esineb ka teisi rasedusele viitavaid sümptomeid.

Kui Mirena't kasutatakse koos pideva östrogeenasendusraviga, kujuneb amenorröa enamikul naistel järk-järgult välja esimese aasta jooksul.

Väikevaagna elundite infektsioon

Paigaldamise ajal kaitseb Mirena't mikroorganismidega kokkupuute eest paigaldustoru. Mirena paigaldussüsteem on välja töötatud nii, et infektsioonirisk oleks minimaalne. Vaske sisaldava emakasisese vahendi (ESV) kasutajatel on infektsioonirisk suurim esimesel kuul pärast vahendi paigaldamist, hiljem oht väheneb. Mõnede uuringute kohaselt on väikevaagnainfektsioonide esinemissagedus Mirena kasutajate hulgas väiksem kui vaske sisaldavate ESV-de puhul. Teadaolevaks väikevaagna elundite põletiku riskifaktoriks on mitme seksuaalpartneri olemasolu.

Väikevaagna elundite põletikul võivad olla tõsised tagajärjed, see võib kahjustada fertiilsust ja suurendada ektoopilise raseduse ohtu.

Sarnaselt teiste günekoloogiliste või kirurgiliste protseduuridega, võib ka ESV paigaldamise järgselt esineda raskeid infektsioone või sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis), kuigi see on väga haruldane.

Juhul kui naisel esineb korduv endometriit või väikevaagna elundite põletik või kui äge infektsioon ei allu mõne päeva jooksul ravile, tuleb vahend eemaldada.

Väikseimadki viited infektsiooni olemasolule nõuavad kohest bakterioloogilist uuringut ja sellele järgnevat monitooringut.

Väljalangus

Mirena kliinilistes uuringutes (kontratseptsiooni näidustusel) oli vahendi väljalanguse esinemissagedus madal (< 4% paigaldatud vahenditest) ja samas vahemikus, nagu on teatatud teiste ESV-de ja ESS-ide kohta. Mirena osalise või täieliku väljalanguse sümptomid võivad olla veritsemine või valu. Siiski võib vahend emakaõõnest välja tulla ka nii, et naine seda ei märka, mistõttu kontratseptiivne kaitse kaob. Kuna Mirena vähendab menstruaalvere hulka, võib vereerituse tugevnemine olla vahendi väljalanguse tunnuseks.

Vahendi väljalanguse risk on suurenenud naistel:

- kellel on varem esinenud vererohkeid menstruatsioone (sh naistel, kes kasutavad Mirena't vererohkete menstruatsioonide raviks);
- kellel on vahendi paigaldamise ajal normist suurem kehamassiindeks (KMI), väljalanguse risk suureneb koos KMI suurenemisega.

Naisi tuleb informeerida vahendi väljalanguse võimalikest sümptomitest. Samuti tuleb selgitada, kuidas kontrollida Mirena niite ja soovitada pöörduda arsti poole, kui niite ei ole tunda. Mirena asukoha kindlakstegemiseni tuleb rasestumise vältimiseks kasutada barjäärimeetodit (nt kondoom).

Vahendi osaline väljalangus võib vähendada Mirena efektiivsust.

Osaliselt välja tulnud Mirena tuleb eemaldada. Uue vahendi võib paigaldada eemaldamise ajal, tingimusel, et on välistatud rasedus.

Emaka perforatsioon

Emakasisene kontratseptiiv võib perforeerida emakakeha või emakakaela. Kõige sagedamini juhtub seda vahendi paigaldamise ajal, kuid perforatsioon võib ilmneda ka alles mõne aja möödudes. See võib vähendada Mirena efektiivsust. Perforatsiooni korral tuleb vahend (vajadusel operatsiooni teel) eemaldada.

ESV kasutajatel (N=61 448 naist) läbi viidud suuremahulises prospektiivses võrdlevas mitte-sekkivas kohortuuringus oli ühe-aastase jälgimisperioodi ajal perforatsiooni esinemissagedus kogu uuringus osalenud patsientide seas 1,3 juhtu (95% CI 1,1...1,6) 1000 ESV paigaldamise kohta. Mirena kasutamisel oli perforatsiooni esinemissagedus 1,4 juhtu (95% CI 1,1...1,8) 1000 paigaldamise kohta ja vaske sisaldava ESV korral 1,1 juhtu (95% CI 0,7...1,6) 1000 paigaldamise kohta. Uuringu andmetel suurenes perforatsioonirisk kui vahend paigaldati imetamise ajal ja kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt tabel 1). Mõlemad riskifaktorid ei sõltunud paigaldatava ESV tüübist.

Tabel 1. Perforatsiooni esinemissagedus 1000 paigaldamise kohta kõigi uuringus osalenute seas ühe-aastase jälgimisperioodi ajal, stratifitseeritud imetamise ja sünnitusjärgse aja suhtes (sünnitanud naised).

| | Paigaldamise ajal imetavad naised | Paigaldamise ajal ei imetanud |
|--|---|---|
| Paigaldamine kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust | 5,6 (95% CI 3,9...7,9; N=6047 paigaldamist) | 1,7 (95% CI 0,8...3,1; N=5927 paigaldamist) |
| Paigaldamine enam kui 36 nädalat pärast sünnitust | 1,6 (95% CI 0,0...9,1; N=608 paigaldamist) | 0,7 (95% CI 0,5...1,1; N=41 910 paigaldamist) |

Uuringu ühe alamrühma jälgimisperioodi pikendati 5 aastani (N=39 009 Mirena't või vaske sisaldavat ESV kasutanud naist, neist 73% kohta on olemas 5-aastase jälgimisperioodi andmed). Selles rühmas oli perforatsiooni esinemissagedus 5-aastase perioodi jooksul 2,0 juhtu 1000 paigaldamise kohta (95% CI 1,6...2,5). Ka neil uuringu alamrühma kuulunud naistel, keda jälgiti 5 aastat, suurenes perforatsioonirisk, kui vahend oli paigaldatud imetamise ajal või kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust.

Perforatsioonirisk võib suureneda emaka retroversiooni korral.

Pärast paigaldamist toimuv järelkontroll tuleb teostada vastavalt lõigus „Arstlik läbivaatus/konsultatsioon“ toodud juhiste, mida võib perforatsiooni riskifaktoritega naiste puhul vastavalt kliinilisele näidustusele kohandada.

Rinnanäärmevähk

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (KSK) (enamasti östrogeen-progestageen preparaate) kasutajate seas on rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk vähesel määral tõusnud (RR=1,24). Suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnoosimise tõus KSK-de praegustel ja hiljuti lõpetanud kasutajatel väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga.

Ainult progestageeni sisaldavaid „pille“ kasutavatel naistel on rinnanäärmevähi diagnoosimise tõenäosus arvatavasti samas suurusjärgus KSK-de kasutajatega. Need järeldused on siiski tehtud palju väiksema populatsiooni alusel (ainult progestageeni sisaldavate preparaatide kasutajad) mistõttu ei ole see seos nii kindel, kui KSK-de kasutajatel.

Olemasolevad andmed näitavad, et Mirena ei suurenda rinnavähi tekkeriski alla 50-aastastel premenopausis naistel.

Rinnanäärmevähi tekkerisk postmenopausis naistel

Rinnanäärmevähi tekkerisk suureneb postmenopausis naistel, kes kasutavad süsteemset (nt suukaudset või transdermaalset) hormoonasendusravi (HAR). Risk on suurem kombineeritud östrogeen-progestageen HAR kasutajatel, kui ainult östrogeeni sisaldava HAR puhul. Lisateabe saamiseks tuleb lugeda ravis kasutatava östrogeeni ravimi omaduste kokkuvõtet.

Emakaväline rasedus

Varem esinenud emakavälise raseduse, eelneva munajuhade kirurgia või väikevaagnainfektsiooniga naistel on ektoopilise raseduse oht suurem. Ektoopilisele rasedusele võib viidata valu alakõhus, eriti kui menstruatsioon jääb ära, või kui amenorröaga patsiendil algab veritsus. Kuna võrreldes kontratseptsiooni mitte-kasutavate naistega on Mirena'ga rasestumise tõenäosus oluliselt vähenenud, on ka ektoopilise raseduse absoluutne risk Mirena kasutajatel madal. Suuremahulise prospektiivse võrdleva mitte-sekkuva kohortuuringu andmetel (jälgimisperioodiga üks aasta) oli Mirena kasutamisel emakavälise raseduse esinemissagedus 0,02%. Kliinilistes uuringutes oli Mirena kasutamisel ektoopilise raseduse absoluutne esinemissagedus ligikaudu 0,1% aastas. Naistel, kes ei kasuta mingeid rasestumisvastaseid vahendeid on see 0,3...0,5% aastas. Kui naine Mirena kasutamise ajal siiski rasestub, tõuseb ka ektoopilise raseduse suhteline tõenäosus.

Eemaldusniitide kadumine

Kui eemaldusniite ei ole günekoloogilise järelkontrolli ajal emakakaelas näha, tuleb välistada rasedus. Eemaldusniidid võivad olla tõmbunud üles emakasse või emakakaelakanalisse ning ilmuda uuesti nähtavale järgmise menstruatsiooni ajal. Kui rasedus on välistatud, leitakse eemaldusniidid sobivat instrumenti kasutades tavaliselt üles. Vastasel juhul tuleks arvestada vahendi võimaliku väljalanguse või perforatsiooniga. Mirena asukoha määramisel võib kasutada ultraheliuuringut, või vastava võimaluse puudumisel või uuringu ebaõnnestumisel ka röntgenuuringut.

Suurenenud folliikulid

Kuna Mirena kontratseptiivne toime on põhiliselt paikne, esineb fertiilses eas naistel tavaliselt ovulatoorne tsükkel koos folliikuli lõhkemisega. Mõnikord võib folliikuli atreesia peetuda ja folliikuli kasv jätkuda. Suurenenud folliikuleid ei ole võimalik kliiniliselt munasarjatsüstidest eristada. Ligikaudu 7% Mirena kasutajatest on teatatud kõrvaltoimena esinevatest munasarjatsüstidest. Enamik neist folliikulitest on asümptomaatilised, kuigi vahel võib nendega kaasneda väikevaagnavalu või düspareuunia.

Enamikul juhtudel kaovad munasarjatsüstid spontaanselt 2...3 kuu järel. Vastasel juhul tuleb rakendada ultraheli-uuringut ja teisi diagnostilisi- ja ravimeetodeid. Harvadel juhtudel võib olla vajalik kirurgiline sekkumine.

Psühhiaatrilised häired

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressiooni sümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad või inhibeerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusel võib suurenedada või väheneda suguhormoonide kliirens.

Levonorgestreeli kliirensit suurendavad ained, nt:

Fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, võimalik, et ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ning tooted, mis sisaldavad ravimtaime harilik naistepuna. Nende ravimite mõju Mirena kontratseptiivsele efektiivsusele ei ole teada, kuid paiksest toimemehhanismist lähtuvalt ei ole see arvatavasti kuigi oluline.

Ained, millel on erinevad toimed levonorgestreeli kliirensile:

Suguhormoonidega koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid suurendada või vähendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

Levonorgestreeli kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid), nt:

CYP3A4 tugevad ja mõõdukad inhibiitorid nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool), verapamiil, makroliidid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin), diltiaseem ja greibimahl võivad suurendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse või selle kahtluse korral on Mirena kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui naine rasestub Mirena kasutamise ajal, tuleb vahend esimesel võimalusel eemaldada, sest iga emakasise vahendi jätmine *in situ* suurendab iseenesliku abordi ja enneaegse sünnituse ohtu. Mirena eemaldamine või emaka sondeerimine võib samuti viia spontaanse abordini. Ektoopiline rasedus tuleb välistada. Kui naine ei soovi rasedust katkestada ning süsteemi ei saa eemaldada, tuleb teda informeerida kaasnevatest riskidest ning enneaegse sünnituse ohust. Sellise raseduse kulgu tuleb hoolikalt jälgida. Naist tuleb instrueerida, et ta teataks kõigist sümptomitest, mis viitavad raseduse komplikatsioonidele, nt spastilised valud alakõhus koos palavikuga.

Kuna levonorgestreel vabaneb emakaõnde, ei saa naissoost loodetel välistada suurenenud riski virilisatsiooninähtude tekkeks. Kui ESS jäi raseduse ajaks emakasse ja loode oli seetõttu lokaalses kokkupuutes levonorgestreeliga, esines naissoost loodetel üksikjuhtudel väliste suguelundite maskulinisatsiooni.

Imetamine

Kuigi levonorgestreeli on leitud rinnapiimast, on Mirena kasutamisel levonorgestreeli ööpäevane annus ja plasmakontsentratsioon madalaim, kui teistel hormonaalsetel kontratseptiividel. Rinnaga toitmise ajal kandub väikelapsele üle ligikaudu 0,1% levonorgestreeli annusest. Siiski on ebatõenäoline, et emakaõnde paigaldatud Mirena' st vabanev levonorgestreeli annus võiks väikelapsele ohtlik olla. Mirena kasutamine 6 nädalat pärast sünnitust ei näi omavat kahjulikku mõju lapse arengule ega kasvule. Ainult progestageen-meetod ei näi vähendavat rinnapiima hulka ega kvaliteeti. Imetamise ajal on Mirena't kasutataval naistel harva esinenud vereeritust emakast.

Fertiilsus

Pärast Mirena eemaldamist naiste normaalne fertiilsus taastub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Mirena toimest autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Pärast Mirena paigaldamist muutub enamikel naistel veritsuste iseloom. Pärast Mirena postmenstruaalset paigaldamist esineb esimese 90 päeva jooksul pikenenud veritsusi 22% ja ebaregulaarset veritsust 67% kasutajatest. Esimese kasutusaasta lõpuks vähenevad need näitajad vastavalt 3% ja 19%-ni. Samal ajal esineb amenorröad esimese 90 päeva jooksul 0% ja harvu veritsusi 11% naistest. Esimese kasutusaasta lõpuks suurenevad need näitajad vastavalt 16% ja 57%-ni. Kuuenda kasutusaasta lõpus esines pikenenud veritsusi 2%, ebaregulaarset veritsust 15%, amenorröad 24% ja harvu veritsusi 31% Mirena kasutajatest.

Kui Mirena't kasutatakse kombinatsioonis pideva östrogeenasendusraviga, lakkavad enamikel naistel veritsused järk-järgult esimese kasutusaasta jooksul.

Alleolevas tabelis 2 on toodud Mirena'ga esinenud kõrvaltoimete esinemissagedused.

Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (MedDRA SOCs). Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel, näidustustel kontratseptsioon ja idiopaatiline menorraagia/vererohke menstruatsioon, mis hõlmasid 5091 naist ja 12 101 naiseaastat.

Kõrvaltoimete esinemissagedused kasutamisel näidustusel „östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimine“ olid kliinilistes uuringutes (hõlmasid 514 naist ja 1218,9 naiseaastat) sarnased, v.a juhul, kui allmärgusena on viidatud teisiti.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Teadmata |
|---|---|---|---|---|
| Immuunsüsteemi häired | | | | Ülitundlikkus, sh lööve, urtikaaria ja angioödeem |
| Psühhiaatrilised häired | | Depressiivne meeleolu/ depressioon, libiido langus | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Migreen | | |
| Vaskulaarsed häired | | Pearinglus | | |
| Seedetrakti häired | Kõhu/vaagna valu | Iiveldus | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Akne, hirsutism | Alopeetsia, kloasmid/ naha hüperpigmentatsioon | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Seljavalu** | | |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Veritsuste muutused sh suurenenud ja vähenenud menstruaalverejooksud, | Ülemiste suguteede infektsioon, munsarjatsüst, düsmenorröa, rindade | Emaka perforatsioon [#] | |

| | | | | |
|----------|--|---|--|---------------|
| | määrimine, oligomenorröa ja amenorröa, vulvovaginiit*, voolus suguteedest* | valulikkus**, emakasisese vahendi väljalangemine (täielik ja osaline) | | |
| Uuringud | | Kehakaalu tõus | | Vererõhu tõus |

Kindla reaktsiooni, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

* Endomeetriumi hüperplaasia uuringutes: sage.

** Endomeetriumi hüperplaasia uuringutes: väga sage.

Esinemissagedus põhineb ESV kasutajatel läbi viidud suuremahulise prospektiivse võrdleva mitteseckuva kohortuuringu andmetel, mis näitas, et sõltumatuteks perforatsiooni riskifaktoriteks on paigaldamine imetamise perioodil ja kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.4). Mirena'ga läbi viidud kliinilises uurigus mis ei hõlmanud imetavaid naisi oli perforatsiooni esinemissagedus „harv“.

Infektsioonid ja infestatsioonid

ESV paigaldamise järgselt on esinenud sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis), vt lõik 4.4.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Juhul kui naine Mirena kasutamise ajal rasestub, tõuseb ektoopilise raseduse suhteline risk.

Reproduktiivse süsteemi häired

Vahekorra ajal võib partner tunda eemaldusniite.

Rinnanäärme häired

Rinnanäärmevähi tekkerisk on teadmata, kui Mirena't kasutatakse näidustusel „östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimine“. On teatatud rinnanäärmevähi juhtudest (esinemissagedus teadmata, vt lõik 4.4).

Mirena paigaldamis- või eemaldamisprotseduuriga seoses on teatatud järgmiste kõrvaltoimete esinemisest:

Protseduuril esinev valu/veritsus, paigaldamisega seotud vasovagaalne reaktsioon koos peapöörituse või minestamisega. Epileptilistel patsientidel võib protseduur esile kutsuda krambihoo.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei ole asjakohane.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: plastist emakasisene vahend levonorgestreeliga, ATC-kood: G02BA03

Levonorgestreel on antiöstrogeense toimega progestageen, mis leiab günekoloogias kasutamist mitmel moel: progestageenkomponendina suukaudsetes rasestumisvastastes vahendites ja

hormoonasendusravi preparaatides või üksikpreparaadina ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste tablettide ja nahaaluste implantaatide näol. Lisaks võib levonorgestreeli emakasisese vahendiga manustada emakaõõnde. Selline meetod võimaldab kasutada väga väikest ööpäevast annust, kuna hormoon vabaneb lokaalselt sihtorganisse.

Mirena progestageenne toime on põhiliselt paikne, hõlmates emakaõõnt. Levonorgestreeli kõrge kontsentratsioon endomeetriumis inhibeerib östrogeneeni- ja progesteronireseptorite sünteesi, muutes endomeetriumi tsirkuleeriva östradioli suhtes mittetundlikuks ning omades seega tugevat antiproliferatiivset toimet. Mirena kasutamisel tekib morfoloogiliselt nähtav endomeetriumi muutus ja nõrk võõrkehast põhjustatud paikne reaktsioon. Emakakaelakanali lima tiheneb, takistades sperma läbitungimist. Emaka ja munajuhade keskkond inhibeerib spermatoosoidide aktiivsust, hoides ära viljastumise. Mõnedel naistel on ka ovulatsioon pärsitud.

Mirena kontratseptiivset tõhusust on uuritud 5 suures kliinilises uuringus 3330-l Mirena't kasutanud naisel. Esimesel aastal oli Pearl indeks ligikaudu 0,2 ja 5 aasta kumulatiivne kontratseptiivse ebaõnnestumise määr ligikaudu 0,7%. 362 naist hõlmanud kliinilises uuringus uuriti Mirena rasestumisvastast efektiivsust kasutamisel kauem kui 5 aastat. Mirena kasutamise 6. aastal oli Pearl indeks 0,35 [95% CI (0,01; 1,95)].

Tabel 3. Kumulatiivne kontratseptiivse ebaõnnestumise määr (%) ja Pearl indeks

| Aasta | Kumulatiivne kontratseptiivse ebaõnnestumise määr (%)* | Pearl indeks |
|--|--|--------------|
| Kontratseptiivne efektiivsus 1...5 aastal (N=3330 Kontratseptiivse uuringute koondandmed, kasutamisel kuni 5 aastat) | | |
| 1. aasta | 0,20 | 0,21 |
| 1. kuni 5. aasta | 0,71 | |
| Kontratseptiivne efektiivsus pärast 5. aastat (N=362 Mirena jätku-uuring) | | |
| 6. aasta | 0,29 | 0,35 |

*Kaplan-Meieri meetod

Kontratseptiivse ebaõnnestumise määr sisaldas ka rasedusi, mis olid tingitud Mirena avastamata väljalangemisest ja perforatsioonist. Sarnast kontratseptiivset efektiivsust täheldati suures turustamisjärgses uuringus, mis hõlmas enam kui 17 000 Mirena't kasutanud naist. Kuna Mirena kasutamine ei nõua naistelt igapäevast sissevõtmise järgimist, siis on rasestumise määrad "tüüpilise kasutamise" korral sarnased kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga ("täiuslik kasutamine").

Mirena ei muuda naise fertiilsust. Ligikaudu 80% naistest, kes soovisid last, rasestusid 12 kuu jooksul pärast Mirena eemaldamist.

Menstruatsiooni muutused on levonorgestreeli paikse toime tulemus, mis ei kajastu munasarjade funktsioonis. Erinevate veritsuskeemidega naistel ei esine folliikuli arengus, ovulatsioonis ega östradioli ja progesteroni tootmises selgeid erinevusi. Endomeetriumi proliferatsiooni pärssimine võib esimestel kuudel kutsuda esile määrivat vereeritust. Endomeetriumi tugeva supressiooni tõttu väheneb Mirena kasutamise ajal menstruaalveritsuste kestus ja erituvate vere hulk. Sageli kujuneb kasutajatel välja oligo- või amenorröa. Östradioli tase ning normaalne munasarjafunktsioon säilivad ka amenorröa ajal.

Mirena't saab edukalt kasutada idiopaatilise menorraagia ravis. Menorraagilistel naistel väheneb 3 kuu lõpuks menstruaalvere hulk 62 – 94% ja kuuenda kuu lõpuks 71 – 95%. Mirena näitas samaväärset efektiivsust menstruaalvere vähendamises kuni kahe aasta jooksul võrrelduna endomeetriumi ablatsiooni või resektsiooniga. Submukoossetest müoomidest põhjustatud menorraagia puhul võib tulemus olla nõrgem. Vähenev menstruaalvere hulk tõstab ka hemoglobiini kontsentratsiooni veres. Mirena leevendab ka düsmenorröa poolt tekitatud vaevusi.

Mirena efektiivsus pideva östrogeenravi ajal endomeetriumi hüperplaasia ärahoidmisel on võrdselt hea olenemata sellest, kas östrogeeni manustatakse suukaudselt või transdermaalselt. Ainult östrogeenravi puhul on hüperplaasia esinemissagedus 20%. Kliinilistes uuringutes, millest võttis osa kokku 634 perija postmenopausis Mirena't kasutavat naist, ei esinenud ühelgi naisel ühe kuni viieaastase jälgimisperioodi ajal endomeetriumi hüperplaasiat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mirena toimeaine on levonorgestreel, mis vabaneb emakaõõnde. Tabelis 3 on esitatud hinnangulised *in vivo* vabanemiskiirused erinevatel ajahetkedel.

Tabel 4. Mirena hinnangulised *in vivo* vabanemiskiirused

| Aeg | Hinnanguline <i>in vivo</i> vabanemiskiirus [mikrogrammi/24 tunnis] |
|------------------------------|--|
| Algne | 20 |
| 1 aasta pärast paigaldamist | 18 |
| 5 aastat pärast paigaldamist | 10 |
| 6 aastat pärast paigaldamist | 9 |
| Keskmine 5 aasta kohta | 15 |
| Keskmine 6 aasta kohta | 15 |

Imendumine

Seerumi kontsentratsiooni mõõtmised näitavad, et pärast paigaldamist vabaneb levonorgestreel kohe emakaõõnde. Vabanenud levonorgestreelist on enam kui 90% süsteemselt saadaval.

Pärast Mirena paigaldamist on levonorgestreeli võimalik seerumis määrata 1 tunni pärast.

Maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse 2 nädala jooksul pärast vahendi paigaldamist. Vastavalt vabanemiskiiruse vähenemisele langeb levonorgestreeli keskmine kontsentratsioon seerumis reproduktiivses eas üle 55 kg kaaluvatel naistel 6. kuu 206 pikogrammi/ml-lt (25...75. protsentiil: 151 pikogrammi/ml kuni 264 pikogrammi/ml) 12. kuuks 194 pikogrammi/ml-ni (146 pg/ml kuni 266 pikogrammi/ml) ja 60. kuuks 131 pikogrammi/ml-le (113 pikogrammi/ml kuni 161 pikogrammi/ml). 72 kuu (6 aasta) möödudes oli levonorgestreeli mediaanne kontsentratsioon seerumis 113 pikogrammi/ml (87,3 pikogrammi/ml kuni 155 pikogrammi/ml).

Ravimi kõrge paikne kontsentratsioon emakaõõnes tagab suure kontsentratsioonide erinevuse endomeetriumis ja müomeetriumis (kontsentratsioon endomeetriumis on 100 korda suurem kui müomeetriumis). Levonorgestreeli kontsentratsioon seerumis on väike (kontsentratsioon seerumis on 1000 korda väiksem kui endomeetriumis).

Postmenopausaalsetel naistel, kes kasutavad Mirena't koos mittesuukaudse östrogeenraviga, langeb levonorgestreeli keskmine kontsentratsioon seerumis 12. kuu 257 pikogrammi/ml-lt (25...75. protsentiil: 186 pikogrammi/ml kuni 326 pikogrammi/ml) 60. kuuks 149 pikogrammi/ml-ni (122 pikogrammi/ml kuni 180 pikogrammi/ml). Kui Mirena't kasutatakse koos suukaudse östrogeenraviga, siis suureneb seerumi levonorgestreeli kontsentratsioon 12. kuuks ligikaudu 478 pikogrammi/ml-ni (25...75. protsentiil: 341 pikogrammi/ml kuni 655 pikogrammi/ml), kuna suukaudne östrogeenravi suurendab SHBG taset.

Jaotumine

Levonorgestreel seondub mitte-spetsiifiliselt seerumi albumiiniga ja spetsiifiliselt suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Vähem kui 2% levonorgestreelist esineb vereringes vaba steroidina. Levonorgestreel seondub suure afiinsusega SHBG-ga. Vastavalt sellele põhjustab SHBG sisalduse muutumine seerumis kas levonorgestreeli kogusisalduse suurenemist (SHBG suurema sisalduse korral) või vähenemist (SHBG väiksema sisalduse korral) seerumis. Esimese kuu jooksul pärast Mirena paigaldamist vähenes SHBG sisaldus ligikaudu 20...30%, jäädes seejärel esimesel aastal

stabiilsele tasemele, misjärel suurenes veidi. 6. kasutusaastal jäi SHBG sisaldus stabiilseks. Levonorgestreeli keskmine jaotusruumala on ligikaudu 106 l.

On täheldatud kehakaalu ja seerumi SHBG kontsentratsiooni mõju levonorgestreeli süsteemsele kontsentratsioonile, st madal kehakaal ja/või kõrge SHBG tase suurendavad levonorgestreeli kontsentratsiooni. Reproduktiivses eas madala kehakaaluga (37...55 kg) naistel on levonorgestreeli keskmine kontsentratsioon seerumis ligikaudu 1,5 korda kõrgem.

Biotransformatsioon

Levonorgestreel metaboliseerub ulatuslikult. Kõige tähtsamad metaboolsed mehhanismid on Δ 4-3-okso-rühma redutseerimine ja positsioonide 2 α , 1 β ning 16 β hüdroksüülimine, millele järgneb konjugatsioon. Põhiline levonorgestreeli oksüdatiivses metabolismis osalev ensüüm on CYP3A4. Olemasolevad *in vitro* andmed viitavad, et CYP-i poolt vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonid võivad olla levonorgestreeli puhul väheolulised, võrrelduna redutseerimise ja konjugatsiooniga.

Eritumine

Levonorgestreeli plasma kogukliirens on ligikaudu 1,0 ml/min/kg. Muutumatu levonorgestreel eritub ainult jälgedena. Metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga suhtes 1:1. Eritumise (peamiselt metaboliitide) poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Levonorgestreeli farmakokineetika sõltub SHBG kontsentratsioonist, mida omakorda mõjutavad östrogeenid ja androgeenid. SHBG sisalduse langus toob kaasa levonorgestreeli üldkontsentratsiooni vähenemise seerumis, osutades levonorgestreeli mittelineaarsetele farmakokineetikale ajas. Kuna Mirena toimib peamiselt lokaalselt, ei mõjuta see tõenäoliselt Mirena efektiivsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, farmakokineetika, toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud levonorgestreeli kahjulikku toimet inimesele. Levonorgestreel on hästi tuntud progestageen. Süsteemse manustamise järgsed ohutuse andmed on hästi dokumenteeritud. 9 kuni 12 kuud kestnud emakasisene levonorgestreeli manustamine ahvidele kinnitas lokaalset farmakoloogilist aktiivsust koos hea lokaalse taluvusega ning süsteemse toksilisuse puudumist. Küülikutel ei täheldatud pärast levonorgestreeli emakasisest manustamist embrüotoksilisust. Mirena (elastomeer, polüetüleen ning elastomeeri ja levonorgestreeli kombinatsioon) komponentide geneetilise toksikoloogia standardsete ohutusuringute käigus nii *in vitro* kui *in vivo* hiirte, rottide, merisigade ja küülikute peal ei täheldatud biosobimatust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüdimetüüsiloksaanelastomeer
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Polüetüleen
Baariumsulfaat
Raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mirena on eemaldatava kattega kuumvormitud blisterpakendis. Pakendis on üks vahend.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mirena väljastatakse steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne paigaldamisprotseduuri. Pakendita vahendit tuleb käsitleda aseptika nõuetest lähtuvalt. Kui steriilne pakend on katki, tuleb süsteem ära visata. Täpsed paigaldusjuhendid leiate pakendist. Täiendava informatsiooni saamiseks vaadake ka lõik 4.2.

Kuivõrd paigaldustehnika erineb teiste emakasiseste vahendite puhul kasutatavatest, tuleb erilist tähelepanu pöörata õige paigaldustehnika õppimisele.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

127696

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021