

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mirena, 20 mikrogrammi/24 tunnis intrauteriinne ravivahend

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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 koosneb läbipaistmatu membraaniga kaetud valgest või valkjast toimeainet sisaldavast silindrist, mis asetseb T-kujulise süsteemi vertikaalses osas. T-kujulise süsteemi vertikaalse osa ühes otsas on silmus, teises kaks horisontaalset haara. Silmuse külge on kinnitatud eemaldusniidid. Intrauteriinne ravivahendi vertikaalne osa on asetatud inserteri 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 5 aastat.

In vivo vabanemiskiirus on algselt ligikaudu 20 mikrogrammi/24 tunnis. 5 aasta möödudes langeb see tasemeni ligikaudu 10 mikrogrammi/24 tunnis. Levonorgestreeli keskmine vabanemiskiirus 5-aastase perioodi vältel on ligikaudu 14 mikrogrammi/24 tunnis.

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

Kui Mirena on paigaldatud vastavalt juhendile, võib kontratseptsioon ebaõnnestuda ligikaudu 0,2%-l kasutajatest esimesel aastal, 5 aasta jooksul on kumulatiivne kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr ligikaudu 0,7%.

- 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 perforatsiooni välistamiseks teostada kohe füüsiline läbivaatus ning ultraheliuuring.

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 osutuda emakakaelakanali dilatatsioon või mõni muu kirurgiline protseduur.

Intrauteriinne ravivahend tuleb eemaldada 5 aasta möödudes. Juhul kui kasutaja soovib sama meetodiga jätkata, võib uue Mirena paigaldada samal visiidil.

Kui naine ei soovi rasestuda, tuleb Mirena fertiilses eas naistel menstruaaltsükli olemasolul eemaldada menstruatsiooni ajal. Kui see eemaldatakse tsükli keskel ja naisel on olnud eelneva nädala jooksul suguühe, võib ta rasestuda, juhul kui kohe ei paigaldata uut vahendit.

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 intrauteriinne ravivahendi 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.

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Mirena ohutus ja efektiivsus on tõestatud fertiilses eas naistel. 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 abiaine 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. Selliste patsientide puhul tuleb nii Mirena paigaldamisel kui eemaldamisel rakendada profülaktilist ravi antibiootikumidega.

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 noortele mittesünnitanud naistele ega atrofeerinud emakaga postmenopausis naistele.

• Arstlik läbivaatus/konsultatsioon

Enne Mirena paigaldamist tuleb patsienti informeerida ravimi toimest, riskifaktoritest ning võimalikest kõrvaltoimetest. Vajalik on teostada väikevaagna- ja emakakaelauuringud ning kontrollida rinnanäärmeid. 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 1 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%-l Mirena fertiilses eas kasutajatest kujuneb järk-järgult välja oligomenorröa ja 16%-l amenorröa. 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.

Väikevaagnaelundite infektsioon

Paigaldamise ajal kaitseb Mirena't mikroorganismidega kokkupuute eest paigaldustoru. Mirena paigaldussüsteem on välja töötatud nii, et infektsioonirisk oleks minimaalne. Vaske sisaldava emakasisese vahendi kasutajatel on infektsioonioht suurim esimesel kuul pärast vahendi paigaldamist, hiljem oht väheneb. Mõnede uuringute kohaselt on väikevaagnainfektsioonide esinemissagedus Mirena kasutajate hulgas väiksem kui vaske sisaldavate emakasiseste vahendite puhul. Teadaolevaks väikevaagnaelundite põletiku riskifaktoriks on mitme seksuaalpartneri olemasolu. Väikevaagnaelundite põletikul võivad olla tõsised tagajärjed, see võib kahjustada fertiilsust ja suurendada ektoopilise raseduse ohtu.

Sarnaselt teiste günekoloogiliste või kirurgiliste protseduuridega, võib ka intrauteriinne ravivahendi 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 väikevaagnaelundite 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

Intrauteriinne ravivahendi osalise või täieliku väljalanguse sümptomiteks on veritsus ja/või valu. Siiski võib vahend emakaõõnest välja tulla ka nii, et naine seda ei märka, mistõttu kontratseptiivne kaitse kaob. Osaline väljalangus võib vähendada Mirena efektiivsust. Kuna Mirena vähendab menstruaalvere hulka, võib vereerituse tugevnemine olla vahendi väljalanguse tunnuseks.

Paigast nihkunud Mirena tuleb eemaldada. Kohe võib paigaldada uue Mirena.

Naisele tuleb anda nõu, kuidas Mirena niite kontrollida.

Emaka perforatsioon

Harvadel juhtudel võib emakasisene kontratseptiiv perforeerida emakakeha või emakakaela. Kõige sagedamini juhtub see vahendi paigaldamise ajal. See võib vähendada Mirena efektiivsust. Perforatsiooni korral tuleb vahend eemaldada. Perforatsiooni oht suureneb imetamise ajal, samuti võib see suurendada sünnitusjärgse paigaldamise (vt lõik 4.2) ning emaka retroversiooni korral.

Rinnanäärmevähk

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (KSK) (enamasti östrogeen-progestageen preparaatide) 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 rinnanäärmevähki 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. Mirena kasutamisel on 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 võib olla tegemist vahendi väljalangemisega. 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 atresia peetuda ja folliikuli kasv jätkuda. Suurenenud folliikuleid ei ole võimalik kliiniliselt munasarjatsüstidest eristada. Ligikaudu 7%-l Mirena kasutajatest on teatatud kõrvaltoimena esinevatest munasarjatsüstidest. Enamik neist folliikulitest on asümptomaatilised, kuigi vahel võib nendega kaasneda väikevaagnavalu või düspareunia.

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimit metaboliseerivaid ensüüme, eriti tsütokroom P450 ensüüme indutseerivate ühendite nagu antikonvulsantide (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastaste ravimite (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirenz) samaaegne kasutamine võib suurendada progestageenide metabolismi. Nende ravimite mõju Mirena kontratseptiivsele toimele ei ole teada, kuid paiksest toimemehhanismist lähtuvalt ei ole see arvatavasti kuigi oluline.

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, on soovitatav süsteem eemaldada, sest iga emakasisese vahendi jätmine *in situ* suurendab iseenesliku aborti ja enneaegse sünnituse ohtu. Mirena eemaldamine või emaka sondeerimine võib viia spontaanse abortini. Kui Mirena't ei ole võimalik õrnalt eemaldada, võib kaaluda raseduse katkestamist. 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. Ektoopiline rasedus tuleb välistada. Naist tuleb instrueerida, et ta teataks kõigist sümptomitest, mis viitavad raseduse komplikatsioonidele, nt spastilised valud alakõhus koos palavikuga.

Emakasisese asetuse ning hormooni lokaalse toime tõttu peab arvestama lootel võimalike virilisatsiooninähtudega. Kõrge kontratseptiivse efektiivsuse tõttu on kliiniline kogemus raseduse lõpuni kandmisest Mirena'ga piiratud, kuid naist tuleb teavitada, et käesoleva ajani ei ole Mirena'ga kantud loodetel esinenud sünnidefekte.

- 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 emakaõõnde 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 kasutavatel naistel harva esinenud vereeritust emakast.

- Fertiilsus

Pärast Mirena eemaldamist naiste normaalne fertiilsus taastub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Mirena toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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%-l ja ebaregulaarset veritsust 67%-l kasutajatest. Esimese kasutusaasta lõpuks vähenevad need näitajad vastavalt 3% ja 19%-ni. Samal ajal esineb amenorröad esimese 90 päeva jooksul 0%-l ja harvaid veritsusi 11%-l naistest. Esimese kasutusaasta lõpuks suurenevad need näitajad vastavalt 16% ja 57%-ni.

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

Alleolevas tabelis 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.

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

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

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus, sh lööve, urtikaaria ja angioödeem
Psühhiaatrilised häired		Depressiivne meeleolu/ depressioon			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen			
Seedetrakti häired	Kõhu/vaagna valu	Iiveldus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, hirsutism	Alopeetsia, kloasmid/ naha hüerpigmentatsioon		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavaalu**			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Veritsuste muutused sh suurenenud ja vähenenud menstruaalverejooksud, määrimine, oligomenorröa ja amenorröa, vulvovaginiit* voolus suguteedest*	Ülemiste suguteede infektsioon, munsarjatsüst, düsmenorröa, rindade valulikkus**, emakasisese vahendi väljalangemine (täielik ja osaline)		Emaka perforatsioon	
Uuringud					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.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Intrauteriini ravivahendi 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 kliinilised uuringud ei ole imetavaid naisi hõlmanud. Ulatuslik müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring näitas, et imetavatel naistel on suurenenud oht vahendi perforatsiooni tekkeks (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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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 östrogeeni- ja progesteronireseptorite sünteesi, muutes endomeetriumi tsirkuleeriva östradiooli 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 spermatooside aktiivsust, hoides ära viljastumise. Mõnedel naistel on ka ovulatsioon pärsitud.

Mirena kontratseptiivset tõhusust on uuritud 5 suures kliinilises uuringus 3330-l Mirenat kasutanud naisel. 1 aasta jooksul oli kontratseptiooni ebaõnnestumise määr (Pearli indeks) 0,2% ja 5 aasta jooksul 0,7% (kumulatiivne kontratseptiivse ebaõnnestumise määr). See arv sisaldab ka rasedusi, mis olid tingitud Mirena avastamata väljalangemisest ja perforatsioonist. Sarnast kontratseptiivset efektiivsust täheldati suures turustamisjärgses uuringus, mis hõlmas enam kui 17 000 Mirenat 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%-l naistest, kes soovisid last, rasestusid 12 kuu jooksul pärast Mirena eemaldamist.

Menstruatsiooni muutused on levonorgestreeli paikse toime tulemus, mis ei kajastu munasarjade funktsioonis. Erinevate veritsusskeemidega naistel ei esine folliikuli arengus, ovulatsioonis ega östradiooli ja progesterooni tootmises selgeid erinevusi. Endomeetriumi proliferatsiooni pärssimine

võib esimestel kuudel kutsuda esile määrivat vereeritust. Endomeetriumi tugeva supressiooni tõttu väheneb Mirena kasutamise ajal menstruaalveritsuste kestus ja erituva vere hulk. Sageli kujuneb kasutajatel välja oligo- või amenorröa. Östradiooli tase ning normaalne munasarjafunktsioon säilivad ka amenorröa ajal.

Mirena't saab edukalt kasutada idiopaatilise menorraagia ravis. Menorraagilistel naistel vähenes 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 ablatsiooniga 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 östrogenravi ajal endomeetriumi hüperplaasia ärahoidmisel on võrdselt hea olenemata sellest, kas östrogeni manustatakse suukaudselt või transdermaalselt. Ainult östrogenravi puhul on hüperplaasia esinemissagedus 20%. Kliinilistes uuringutes, millest võttis osa kokku 634 peri- ja 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. Levonorgestreeli vabanemiskiirus *in vivo* on esialgu ligikaudu 20 mikrogrammi/24 tunnis ning väheneb pärast 5 aastat 10 mikrogrammi/24 tunnis.

Imendumine

Seerumi kontsentratsiooni mõõtmised näitavad, et pärast paigaldamist vabaneb levonorgestreel kohe emakaõõnde. 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).

Jaotumine

Levonorgestreel seondub mitte-spetsiifiliselt seerumi albumiiniga ja spetsiifiliselt suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Ligikaudu 1...2% levonorgestreelist esineb vereringes vaba steroidina ja 42...62% on spetsiifiliselt seotud SHBG-ga. Mirena kasutamise ajal SHBG kontsentratsioon väheneb. Vastavalt sellele väheneb ravi ajal ka SHBG-ga seotud levonorgestreeli fraktsioon ja suureneb vaba levonorgestreeli fraktsioon. Levonorgestreeli keskmine jaotusruumala on ligikaudu 106 l.

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

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.

Postmenopausaalsel naistel, kes kasutavad Mirenat koos mittesuukaudse östrogenraviga, langeb levonorgestreeli keskmine kontsentratsioon seerumis 12. kuu 257 pikogrammi/ml-lt (25. protsentiil kuni 75. protsentiil: 186 pikogrammi/ml kuni 326 pikogrammi/ml) 60. kuuks 149 pikogrammi/ml-ni (122 pikogrammi/ml kuni 180 pikogrammi/ml). Kui Mirenat kasutatakse koos suukaudse östrogenraviga, siis suureneb seerumi levonorgestreeli kontsentratsioon 12. kuuks ligikaudu 478

pikogrammi/ml-ni (25. protsentiil kuni 75. protsentiil: 341 pikogrammi/ml kuni 655 pikogrammi/ml), kuna suukaudne östrogeenravi suurendab SHBG taset.

Biotransformatsioon

Levonorgestreel metaboliseerub ulatuslikult. Peamised metaboliidid plasmas on 3-alfa-, 5-beeta-tetrahüdrolevonorgestreeli mittekonjugeeritud ja konjugeeritud vormid. *In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et põhiline levonorgestreeli metabolismis osalev ensüüm on CYP3A4. Vähemal määral võivad olla seotud ka CYP2E1, CYP2C19 ja CYP2C9.

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/mitte-lineaarsus

Levonorgestreeli farmakokineetika sõltub SHBG kontsentratsioonist, mida omakorda mõjutavad östrogeenid ja androgeenid. Mirena kasutamise ajal täheldati kuni 30%-st keskmise SHBG sisalduse langust, mis viib levonorgestreeli sisalduse vähenemisele seerumis. See näitab levonorgestreeli mitte-lineaarset farmakokineetikat ajas. Kuna Mirena toimib peamiselt lokaalselt, ei mõjuta see tõenäoliselt Mirena efektiivsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, 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. 12 kuud kestnud emakasisene levonorgestreeli manustamine ahvile kinnitas lokaalset farmakoloogilist aktiivsust koos hea lokaalse taluvusega ning süsteemse toksilisuse puudumist. Kүүлikutel 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, merisigade ja kүүлikute peal ei täheldatud biosobimatust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüdimetüülsiloksaanelastomeer
Kolloidne rändioksiid, veevaba
Polüetüleen
Baariumsulfaat
Raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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 Pharma AG
D-13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

127696

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001
Müügiloa uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2013