

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MIRENA[®] rahim içi sistem

2. ETKİN BİLEŞE(LER) AÇISINDAN KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Levonorgestrel 52 mg. İlk salınım hızı, 20 mcg/24 saattir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Rahim içi sistem.

Levonorgestrel (LNG) RİS (Rahim içi sistem) opak membranla kaplı beyaz veya hafif grimsi beyaz arası ilaç çekirdeğinden oluşmakta olup T-gövdenin dikey sapına monte edilir. T-gövdenin dikey sapının bir ucunda bir lup ve diğer ucunda iki yatay kol bulunmaktadır. Çıkarma iplikleri lupa takılıdır. RİS'in dikey sapı, aplikatörün ucundaki uygulama tüpüne yerleştirilir. RİS ve aplikatör esasen görünür safsızlık içermezler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kontrasepsiyon (gebeliğin önlenmesi),
- İdiyopatik menoraji,
- Estrogen replasman tedavisi sırasında endometriyal hiperplaziye karşı korunma.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MIRENA[®] rahim boşluğuna yerleştirilir ve beş yıl boyunca etkilidir.

İn vivo çözünme hızı başlangıçta yaklaşık 20 mcg/24 saattir ve beş yıl sonra bu hız 10 mcg/24 saate düşer. Beş yıllık süre boyunca ortalama levonorgestrel çözünme hızı yaklaşık 14 mcg/24 saattir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda MIRENA[®] progestagen içermeyen oral veya transdermal preparatlarla birlikte kullanılabilir.

MIRENA[®] talimata uygun şekilde takıldığında kontrasepsiyon için 1 yılda yaklaşık % 0.2'lik bir başarısızlık oranına ve 5 yılda yaklaşık %0.7'lik bir kümülatif başarısızlık oranına sahiptir.

Uygulama şekli:

Doğurganlık çağındaki kadınlarda MIRENA[®] uterus boşluğuna menstruasyonun ilk yedi günü içinde yerleştirilmelidir. MIRENA[®] siklusun herhangi bir gününde yeni bir sistemle değiştirilebilir. Sistem ilk trimestr düşüklerini takiben hemen uygulanabilir.

Postpartum uygulamalar için uterusun tam olarak involusyonunu tamamlaması beklenmelidir ve bu uygulama doğum sonrası altıncı haftadan önce olmamalıdır. Involusyon büyük ölçüde gecikmişse doğum sonrası 12.haftaya dek beklenmesi uygundur. Sistemin yerleştirilmesinde güçlük yaşandığında ve/veya yerleştirme sırasında veya sonrasında normal olmayan ağrı veya kanama durumunda perforasyon olasılığını dışlamak amacıyla derhal fizik ve ultrasonografik muayene yapılmalıdır.

Estrogen replasman tedavisi sırasında endometriyal koruma için kullanılacaksa, MIRENA[®] amenoreik bir kadına herhangi bir zamanda, ya da menstruasyonun veya çekilme kanamasının son günlerinde takılabilir.

MIRENA®'nın sadece uygulama açısından deneyimli ve/veya uygulama için yeterli eğitim almış doktorlar/sağlık çalışanları tarafından takılması önerilir.

MIRENA® bir forseps yardımıyla ipliklerinden nazikçe çekilerek çıkarılır. Eğer iplikler görülemiyorsa ve sistem uterus boşluğu içindeyse ince bir tenakulum yardımıyla çıkarılabilir. Bu yöntem, servikal kanalın dilatasyonunu gerektirebilir.

Sistem 5 yıl sonra çıkarılmalıdır. Kullanıcı aynı yönteme devam etmek arzusundaysa yeni bir rahim içi sistem aynı anda yerleştirilebilir.

Eğer gebelik arzu edilmiyorsa, MIRENA® fertil yaşlardaki kadınlarda bir siklusun varlığından emin olunması durumunda menstruasyon sırasında çıkarılmalıdır. Eğer sistem siklus ortasında çıkarıldıysa ve kadın son bir hafta içinde ilişkiye girmişse, çıkarılmayı takiben hemen yeni bir sistem takılmadığı takdirde gebelik riski mevcuttur.

MIRENA çıkarıldıktan sonra sistemin sağlam olup olmadığı kontrol edilmelidir. Sistemin çıkarılmasında güçlüklerin yaşandığı durumda nadir olgularda hormon silindirinin yatay kollar üzerinde kaydığı ve bunların silindir içinde saklı kaldığı bildirilmiştir. Bu durumda RİS'in bütünlüğü kesinleştirilmiş ise daha ileri bir müdahale gerekli görülmez. Yatay kolların boğum kısımları, genellikle, silindirin T-gövdesinden ayrılmasını engeller.

Kullanma ve işlem talimatları

MIRENA® takılacağı zamana kadar açılmaması gereken steril bir paket halinde sunulmaktadır. Açılmış ürün aseptik koşullara uyularak kullanılmalıdır. Steril paketin ambalajında hasar mevcutsa, ürün atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: MIRENA® böbrek yetmezliği olan kadınlarda denenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: MIRENA® akut karaciğer hastalığında ve karaciğer tümörlerinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: MIRENA®'nın etkinlik ve güvenliliği üreme çağındaki kadınlarda incelenmiştir. MIRENA®'nın çocuklarda kullanımı için uygun bir endikasyon yoktur, menarştan önce MIRENA® kullanımı endike değildir.

Geriyatrik popülasyon: MIRENA® 65 yaş üzerindeki kadınlarda denenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik veya gebelik şüphesi,
- Mevcut ya da tekrarlayan pelvik inflamatuvar hastalık,
- Alt genital kanal enfeksiyonu,
- Postpartum endometrit,
- Son 3 ay içinde enfekte düşük,
- Servisit,
- Servikal displazi,
- Rahim ya da serviksin habis tümörleri,
- Prostagene bağlı tümörler,
- Tanı konmamış anormal uterus kanamaları,
- Rahim boşluğunun biçimini bozan fibroidler de dahil olmak üzere konjenital ya da edinilmiş uterus anomalileri,
- Artmış enfeksiyon eğilimine yol açan durumlar,

- Akut karaciğer hastalıkları veya karaciğer tümörü,
- Preparatın bileşenlerine aşırı duyarlılık durumu.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa ya da ilk kez ortaya çıkıyorsa, MIRENA® ancak uzman tavsiyesi ve kontrolü dahilinde kullanılmalı ya da sistemin çıkarılması düşünülmelidir:

- migren, asimetrik görme kaybıyla seyir eden fokal migren ya da geçici beyin iskemisine işaret eden başka belirtiler,
- alışılmışın dışında şiddetli baş ağrısı,
- sarılık,
- belirgin tansiyon yükselmesi,
- inme ya da miyokard infarktüsü gibi ağır arteriyel hastalıklar.

Sadece progestagen içeren haplar kullanan kadınlarda yapılan son epidemiyolojik çalışmalar venöz tromboemboli riskinde hafif bir artış olabileceğini göstermiştir, fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak, tromboz bulgu ve belirtilerinin olması durumunda derhal uygun tanısal ve terapötik girişimlerde bulunulmalıdır. Venöz veya arteriyel tromboz gelişmesi durumunda şu semptomlar görülebilir: Bacakta tek taraflı ağrı ve/veya şişme; sol kola yayılsın yayılmasın göğüste ani şiddetli ağrı; ani nefes alma güçlüğü; ani öksürük başlangıcı; alışılmadık, şiddetli, uzun süreli baş ağrısı; ani kısmi ya da tam görme kaybı; diplopi; konuşma bozukluğu veya afazi; vertigo; fokal nöbet belirtileri olan veya olmayan kollaps; vücudun bir yarısını ya da bir kısmını birdenbire etkileyen zayıflık veya çok belirgin uyuşukluk; motor bozukluklar; "akut" batın. Retinal tromboz bulgu veya belirtileri, açıklanamayan kısmi ya da tam görme kaybı, proptoz veya diplopinin ortaya çıkması, papilla ödemi veya retinal vasküler lezyonlardır.

Variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin venöz tromboembolideki olası rolü konusunda görüş birliği yoktur.

MIRENA® enfekte endokardit riskine yol açan konjenital kalp hastalığı ya da valvüler kalp hastalığı olan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda rahim içi sistem takılır veya çıkartılırken antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır.

Düşük-doz levonorgestrel glukoz toleransını etkileyebileceğinden, MIRENA® kullanan diyabetik kadınlarda kan şekeri izlenmelidir. Bununla birlikte MIRENA® kullanan diyabetik hastaların tedavi rejimlerinin değiştirilmesine genel olarak gerek bulunmamaktadır.

Düzensiz kanamalar, endometriyum poliplerinin ve kanserinin bazı belirtilerini gizleyebilmektedir. Bu olgularda tanısal girişimlerde bulunulmalıdır.

MIRENA® genç ve doğum yapmamış kadınlarda ve ileri uterus atrofisi olan postmenopozal kadınlarda ilk seçenek değildir.

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre halen özellikle estrogen progestagen içeren kombine oral kontraseptifleri kullanan kadınlarda meme kanseri teşhis edilmesi bağıl riskinde (bağıl risk = 1.24) hafif bir artış olduğu rapor edilmiştir. Bu risk artışı kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda seyrek görüldüğünden, halen kombine oral kontraseptif kullanan veya geçmişte kullanmış kadınlarda meme kanseri tanısının artma riski genel meme kanseri riskine göre düşüktür. Sadece progestagen içeren doğum kontrol hapı kullananların meme kanseri tanısı almaları riski, muhtemelen kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili risk artışı ölçüsündedir. Ancak söz konusu bilgi, sadece progestagen içeren preparatlar ile çok daha küçük

kullanıcı grubunda elde edildiği için kombine oral kontraseptiflere göre daha az kesinlik gösterir. Bu çalışmalar nedensellik açısından kanıt sağlamazlar. Bu artmış risk paterni, oral kontraseptif kullanıcılarında meme kanserine erken tanı konması ya da oral kontraseptiflerin biyolojik etkileri sonucu ortaya çıkabileceği gibi, ikisinin birleşimi ile de oluşabilir. Kullanıcılarda saptanan meme kanserleri klinik olarak, hiç kullanmamışlarda görülenden daha az ilerlemiş bulunur.

Önlemleri

Muayene ve konsültasyon

Uygulamadan önce, kadın MIRENA®'nın etkinliği, riskleri ve yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Pelvik muayeneyi ve meme muayenesini içeren bir fizik muayene ve servikal smear yapılmalıdır. Gebelik ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar ekarte edilmeli ve genital enfeksiyonlar tamamen tedavi edilmelidir. Uterus pozisyonu ve uterus boşluğunun büyüklüğü belirlenmelidir. MIRENA®'nın fundusa yerleşimi, progestagenin endometriyuma eşit olarak dağılmasının sağlanması, kazayla çıkmanın önlenmesi ve etkinliğin artırılması açılarından özellikle önem taşır. Bu nedenle uygulama talimatlarına dikkatle uyulmalıdır. Uygulama tekniği diğer rahim içi araçlardan farklı olduğu için, sistemin doğru takılması için eğitime özel önem verilmelidir. Uygulama ve çıkarmaya bir miktar ağrı ve kanama eşlik edebilir. Prosedür vazovagal reaksiyonda olarak bayılmaya ya da epileptik bir hastada nöbet geçirmeye yol açabilir.

Kadınlar uygulamadan 4-12 hafta sonra tekrar muayene edilmeli ve bundan sonra yılda bir ya da klinik endikasyonu varsa daha sık aralıklarla kontrol edilmelidir.

MIRENA®'nın post koital bir kontraseptif olarak kullanılması uygun değildir.

Tedavinin ilk aylarında düzensiz kanama/lekelenmenin sık görülmesi nedeniyle MIRENA® takılmadan önce endometriyal patolojinin ekarte edilmesi önerilir. Daha önce kontrasepsiyon amaçlı takılmış MIRENA®'nın kullanımı devam ediyorsa, estrogen replasman tedavisinin başlaması ile düzensiz kanamaların ortaya çıkması halinde endometriyal bir patoloji ekarte edilmelidir. Eğer kanama bozuklukları sürmekte olan bir tedavi sırasında gelişirse, uygun tanısal girişimlerde bulunulmalıdır.

Oligo- / amenore

MIRENA® kullanan doğurganlık çağındaki kadınların %20'sinde zamanla oligomenore ve/veya amenore gelişmektedir. Bir önceki menstruasyonun başlangıcını takiben altı hafta içinde menstruasyon gerçekleşmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Amenore gelişen hastalarda gebeliğin başka belirtileri söz konusu değilse, tekrarlanan gebelik testlerine gerek yoktur.

MIRENA®'nın kesintisiz estrogen replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığı durumlarda, birçok kadında ilk yıl içinde kanamasız bir düzen oluşur.

Pelvik enfeksiyon

Uygulama tüpü, yerleştirme esnasında MIRENA®'nın mikroorganizmalar ile kontaminasyonunu önlemeye yardımcı olmaktadır ve MIRENA® aplikatörü enfeksiyon riskini azaltmak üzere tasarlanmıştır. Bakırlı rahim içi araçları kullanan kişilerde pelvik enfeksiyonlar takılmayı izleyen ilk ay içinde en yüksek oranda görülür ve sonra azalır. Bazı çalışmalarda MIRENA® kullanıcılarında görülen pelvik enfeksiyonun oranının, bakırlı rahim içi araç kullanımında görülene göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda partnerin varlığı pelvik inflamatuvar hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. Pelvik enfeksiyonun ciddi sonuçları olabilir, fertiliteye zarar verebilir ve ektopik gebelik riskini artırabilir.

Tekrarlanan endometrit veya pelvik enfeksiyon ya da tedaviye birkaç gün içinde olumlu yanıt vermeyen veya şiddetli akut bir enfeksiyon durumunda MIRENA® çıkarılmalıdır.

Enfeksiyon düşündürülen en küçük bir belirtide bile bakteriyolojik tetkikler ve izlem önerilir.

Yerinden çıkma

Rahim içi araçların kısmen ya da bütünüyle yerinden çıkmalarına ilişkin belirtiler arasında kanama ve ağrı mevcuttur. Ancak sistem, kontraseptif korunma kaybına yol açacak şekilde kadın fark etmeden de rahim boşluğundan çıkabilir. MIRENA®'nın kısmen yerinden oynaması etkinliğini azaltabilir. MIRENA® normal şartlar altında kanama miktarını azalttığından, kanama miktarında meydana gelen bir artış, sistemin yerinden çıkmış olmasına işaret edilebilir.

MIRENA®, yerinden oynamışsa çıkarılmalıdır. İsteniyorsa o sırada yenisi takılabilir.

Kullanıcıya MIRENA®'nın ipliklerini nasıl kontrol edeceği öğretilmelidir.

Perforasyon

Uterus gövdesinin ya da serviksin bir rahim içi araç tarafından perforasyonu ya da penetrasyonu nadiren görülebilir ve genellikle yerleştirme esnasında meydana gelir; bu durum MIRENA®'nın etkinliğini azaltabilir. Böyle bir durumda sistemin çıkarılması gerekmektedir. Perforasyon oluşma riski MIRENA®'nın doğum sonrası takılmasında (bkz. "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli"), emziren kadınlarda ve fikse retrovert uterusu olan kadınlarda artabilir.

Ektopik gebelik

Ektopik gebelik, tubal cerrahi veya pelvik enfeksiyon öyküsü olan kadınlar, daha yüksek bir ektopik gebelik riskiyle karşı karşıyadır. Özellikle beklenen kanamaların olmaması ya da amenore gelişmiş bir kadında kanamanın başlamasının eşlik ettiği alt batın ağrısı durumunda ektopik gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. MIRENA® ile ektopik gebelik oranı yılda yaklaşık %0.1'dir. Bu oran, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan kadınlara göre daha düşüktür (yılda % 0.3 – 0.5). MIRENA® kullananlarda mutlak ektopik gebelik riski düşüktür. Ancak bir kadın MIRENA® takılı iken gebe kalırsa ektopik gebelik olasılığı relatif olarak artar.

İpliklerin görülmemesi

Kontrol muayenelerinde serviksde geri çekme iplikleri görülüyorsa, gebelik ekarte edilmelidir. İplikler rahime ya da serviks kanalına kaçmış olabilir ve bir sonraki adet kanamasında tekrar ortaya çıkabilir. Gebelik olasılığını ortadan kaldırdıktan sonra ipliklerin yeri uygun bir gereçle nazikçe araştırılarak bulunabilir. Eğer iplikler bulunamazsa, sistem yerinden çıkmış olabilir. Sistemin gerçek konumunu belirlemek için ultrasondan yararlanılabilir. Eğer ultrasonografi cihazı mevcut değilse ya da sonuç alınamazsa röntgen tetkiki MIRENA®'nın yerini saptamakta yararlı olabilir.

Geciken foliküler atrezi

MIRENA®'nın kontraseptif etkisi başlıca lokal etkisine bağlı olduğundan, fertil yaştaki kadınlarda folikül çatlamasının görüldüğü ovulatuvar sikluslar sıklıkla gerçekleşir. Bazen folikülün atrezisi gecikir ve folikülogenez devam edebilir. Bu büyümüş foliküller klinik olarak ovaryal kistlerden ayırt edilemez. MIRENA® kullanan kadınların yaklaşık %12'sinde büyümüş foliküllere rastlanmaktadır. Bazı durumlarda pelvik ağrı ya da ağrılı cinsel birleşme söz konusu olsa da bu foliküller çoğunlukla asemptomatiktir.

Büyümüş foliküller, umumiyetle iki ila üç ay içerisinde kendiliğinden kaybolurlar. Bunun gerçekleşmediği olgularda, durumun ultrason vasıtasıyla takip edilmesi ya da diğer tanısal / terapötik önlemlerin alınması önerilir. Cerrahi bir girişim, nadiren gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Progestagenlerin metabolizması, özellikle sitokrom P450 enzimleri gibi ilaçları metabolize eden enzimlerin indüksiyonunu yapan, antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve antienfektifler (rifampisin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) gibi maddeler ile birlikte kullanılmaları sonucu artabilir. MIRENA®'nın kontraseptif etkisinin bu tür ilaçlar ile etkileşimi bilinmemektedir, ancak lokal etki mekanizması nedeniyle büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: MIRENA®'nın etkinlik ve güvenliliği üreme çağındaki kadınlarda incelenmiştir. MIRENA®'nın çocuklarda kullanımı için uygun bir endikasyon yoktur, menarştan önce MIRENA® kullanımı endike değildir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MIRENA® intrauterin kontrasepsiyon için endikedir.

Gebelik dönemi

MIRENA® bir gebelik varlığı ya da şüphesinde kullanılmamalıdır. MIRENA® kullanımı esnasında bir gebelik meydana gelirse, herhangi bir rahim içi aracın o esnada rahim içinde kalması nedeniyle düşük ve erken doğum riski artacağı için MIRENA®'nın çıkarılması önerilir.

MIRENA®'nın çıkarılması ya da uterusun içinde aranması spontan abortusla sonuçlanabilir. Eğer rahim içi kontraseptif nazikçe çıkarılmıyorsa gebeliğin sonlandırılması göz önüne alınmalıdır. Eğer kadın gebeliğini sürdürmek istiyorsa ve sistem çıkartılamıyorsa, riskler ve erken doğum olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür bir gebelik yakından izlenmelidir. Ektopik gebelik olasılığı ekarte edilmelidir. Kadın, ateşli abdominal kramplar gibi gebeliğin komplikasyonları olarak sayılabilecek her türlü belirtiyi bildirmesi konusunda uyarılmalıdır.

Rahim içi uygulama ve lokal hormon salımından dolayı, fetüste virilizasyon etkilerinin meydana gelme olasılığı dikkate alınmalıdır. Yüksek kontraseptif etkinlik nedeniyle MIRENA® kullanımı sırasında oluşan gebeliklerde fetusun sağlığı ile ilgili klinik deneyim kısıtlıdır, ancak kadın MIRENA®'nın uterus içinde bırakıldığı durumlarda miyadına kadar süren gebeliklerde, MIRENA® nedeniyle olduğu kanıtlanmış herhangi bir doğumsal kusur ile bugüne dek karşılaşılmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Levonorgestrel dozunun yaklaşık % 0.1'i emzirme sırasında bebeğe aktarılır. Ancak uterus boşluğuna yerleştirilmiş MIRENA®'dan salınan dozun bebek için bir risk oluşturması olası görülmemektedir. MIRENA®'nın doğum sonrası altıncı haftadan itibaren kullanıldığı durumlarda, bebeğin büyümesi veya gelişimi ile ilgili zararlı etkilere rastlanmamıştır. Yalnızca progestagen içeren kontrasepsiyon yöntemlerinin anne sütü miktarını ve kalitesini etkilediği gösterilememiştir. Laktasyon sırasında MIRENA® kullanan kadınlarda nadiren uterin kanama bildirilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

MIRENA® kullanıldığı sürece üreme yeteneğini baskılar, üreme çağındaki kadınlarda çıkartıldıktan sonra bu etkisi geri dönüşlüdür. MIRENA® kullanımını bırakan ve gebe kalmak isteyen kadınların % 80'i MIRENA®'nın çıkartılmasını takip eden 12 ay içinde gebe kalmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler uygulamayı takiben ilk aylarda daha sıktır ve kullanım sürdükçe azalır. “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümünde belirtilen yan etkiler dışında, MIRENA® kullanıcılarında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Çok yaygın (kullanıcıların % 10'undan daha fazlasında) görülen yan etkiler, lekelenme, oligomenore ve amenoreyi de içeren uterus/vajina kanamaları ve iyi huylu ovaryal kistlerdir.

Fertil kadınlarda bir ay boyunca lekelenme görülen gün sayısı kullanımın ilk altı ayında dokuzdan dörde düşer. Uzamış (sekiz günden fazla) kanama görülen kadınların oranı ise kullanımın ilk üç ay içinde % 20'den % 3'e düşer. Kullanımın ilk yılında yapılan klinik çalışmalarda kadınların %17'sinde en az üç ay boyunca amenore görülmüştür.

Estrogen replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığında, birçok peri ve postmenopozal MIRENA® kullanıcılarında tedavinin ilk aylarında lekelenme ve düzensiz kanamalar görülmüştür. Daha sonra kanama ve lekelenmeler azalmış ve tedavinin ilk yılının son üç ayında kullanıcıların % 40'ında kanama tamamen kesilmiştir. Kanama düzensizlikleri perimenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlara göre daha sık görülmüştür.

İyi huylu ovaryal kist görülme oranı kullanılan tanısal yöntemle bağlıdır. Klinik çalışmalarda MIRENA® kullanan kadınların % 12'sinde büyümüş foliküllere rastlanmıştır. Foliküllerin çoğu asemptomatiktir ve üç ay içinde kaybolur.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki tabloda MedDRA sistem organ sınıflarında (MedDRA SOC'ler) advers reaksiyonlar bulunmaktadır: Sıklıklar klinik deney verilerine dayanmaktadır.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresif duyu durum, sinirlilik, libidoda azalma

Yaygın olmayan : Duygudurum değişiklikleri

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan : Migren

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Abdominal ağrı, bulantı

Yaygın olmayan : Abdominal şişkinlik

Deri ve subkutan bozukluklar

Yaygın: Akne

Yaygın olmayan : Saç dökülmesi, hirsutizm, kaşıntı, egzema

Seyrek: Kızarıklık, ürtiker

Kas iskelet sistemi, bađ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Sırt ağrısı

Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları

Yaygın: Pelvik ağrı, dismenore, vajinal akıntı, vulvovajinit, memede hassasiyet, mastalji, rahim içi sistemin dışarı atılması

Yaygın olmayan : Pelvik enflamatuvar hastalık, endometrit, servisit/papanicolaou smear normal, sınıf II

Seyrek: Uterus perforasyonu

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin sorunlar

Yaygın olmayan : Ödem

İncelemeler

Yaygın: Kilo artışı

Gebelik, lohusalık ve perinatal koşullar

Bir kadın MIRENA® takılı iken gebe kalırsa ektopik gebelik olasılığı göreceli olarak artar.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Ayrıca, meme kanseri vakaları bildirilmiştir (sıklığı bilinmemektedir, bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Söz konusu değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: G02BA03

Farmakoterapötik grup: Progestagenli plastik IUD

Levonorgestrel jinekolojide birçok amaçla kullanılan, anti-östrojenik etkinliğe sahip bir progestagendir: oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavisinin progestagen bileşeni olarak veya tek başına, sadece progestagen içeren gebeliği önleyici haplarda ve subdermal implantlarda kullanılır. Levonorgestrel aynı zamanda bir rahim içi salım sistemi ile rahim boşluğuna da uygulanabilmektedir. Hormon salımı doğrudan hedef organda gerçekleştiğinden, çok düşük günlük dozlarla tedaviye olanak sağlanır.

MIRENA® uterus kavitesinde lokal progestagenik etkiler gösterir. Yüksek levonorgestrel konsantrasyonu endometriyumdaki estrogen ve progesteron reseptörlerini azaltarak, endometriyumun kandaki estrogene duyarsız kalmasına neden olur ve güçlü bir antiproliferatif etki görülür. MIRENA® kullanımı sırasında endometriyumda morfolojik değişiklikler ve zayıf bir yabancı cisim reaksiyonu gözlenir. Servikal mukusun yoğunlaşması spermlerin servikal kanaldan geçişini önler. Böylece rahim içindeki ve ovaryal tüplerdeki ortam, sperm motilitesi ve fonksiyonunu olumsuz etkiler ve dölllenme önlenir. Bazı kadınlarda ovülasyon da baskılanır.

MIRENA® kullanan 3330 kadının katıldığı 5 büyük klinik çalışmada MIRENA®'nın kontraseptif etkinliği üzerine çalışılmıştır. Başarısızlık oranı(Pearl İndeks) yaklaşık 1 yılda %0.2, kümülatif hata

oranı 5 yılda yaklaşık %0.7'dir. Başarısızlık oranı, saptanmamış yerinden çıkmalar ve perforasyonlara bağlı gebelikleri de içermektedir. MIRENA® kullanan 17000'dan fazla kadın ile yapılan geniş bir pazarlama sonrası çalışmada benzer kontraseptif etkinlik gözlenmiştir. MIRENA® kullanımı kullanıcıların günlük alım uyumunu gerektirmediğinden, "tipik kullanımdaki" gebelik oranları kontrollü klinik çalışmalarda gözlenenlerle benzerdir ("mükemmel kullanım"). MIRENA® kullanımının daha sonraki fertilité üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Gebe kalmayı amaçlayan kadınların % 80'i sistemin çıkarılmasından sonra 12 ay içinde gebe kalmıştır.

Kanama paterni levonorgestrelin endometriyum üzerindeki doğrudan etkisinin sonucudur ve ovaryal siklusu yansıtmaz. Farklı kanama paternlerine sahip kadınlar arasında folikül gelişiminde, ovülasyonda veya estradiol ve progesteron üretiminde belirgin bir farklılık yoktur. Endometriyum proliferasyonunun inaktivasyonu sürecinde, kullanımın ilk aylarında lekelenmede bir artış görülebilir. Bunu takiben endometriyumun güçlü bir şekilde baskılanması, MIRENA® kullanımı sırasında menstruel kanama süresi ve miktarında azalmaya yol açar. Azalmış olan kanama sıklıkla oligomenore veya amenoreye dönüşür. Amenore görülen MIRENA® kullanıcılarında bile ovaryal fonksiyonlar normaldir ve estradiol düzeyleri korunmuştur.

MIRENA® idiyopatik menoraji tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Üç aylık kullanımın sonunda menorajik kadınlarda menstruel kanama miktarı % 88 azalmıştır. Submukozal fibroidlerin neden olduğu menoraji bu tedaviye daha az yanıt verebilir. Azalmış kanama hemoglobin konsantrasyonunu artırır. MIRENA®'nın aynı zamanda dismenore üzerinde de olumlu etkileri görülmüştür.

Oral ya da transdermal kesintisiz estrogen tedavisi sırasında MIRENA® endometriyal hiperplaziyi eşit etkinlikte önlemiştir. Estrogen tedavisinin yalnız başına verildiği durumlarda hiperplazi gözlenme oranı % 20 gibi yüksek bir değerdir. 201 perimenopozal ve 259 postmenopozal MIRENA® kullanıcılarında yapılan klinik çalışmalarda, beş yıla ulaşan gözlem süresince postmenopozal grupta hiperplazi görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

MIRENA® uygulandıktan sonra levonorgestrel gecikme olmaksızın salar. MIRENA®'nın endometriyum üzerindeki lokal etkisi açısından önemli olan rahim boşluğundaki yüksek ilaç maruziyeti endometriyum yoluyla miyometriyumda güçlü bir konsantrasyon gradiyentine yol açar (miyometriyumda endometriyum-miyometriyum gradiyenti > 100 kat) ve serumda düşük levonorgestrel konsantrasyonlarına neden olur (serumda endometriyum-serum gradiyenti >1000 kat). Rahim boşluğunda in vivo levonorgestrel salım oranı başlangıçta yaklaşık 20 µg/24 saat'tir ve 5 yıl sonra 10 µg/24 saate düşer.

Dağılım:

Levonorgestrel serum albuminine spesifik olmayan şekilde, seks hormonu bağlayıcı globuline ise (SHBG) spesifik olarak bağlanır. Dolaşımdaki levonorgestrelin yaklaşık %1-2'si serbest steroid olarak ve %42-62'si spesifik olarak SHBG'ye bağlı olarak bulunur. MIRENA® kullanımı sırasında SHBG konsantrasyonu azalır. Buna göre SHBG'ye bağlanan fraksiyon tedavi sırasında azalır ve serbest fraksiyon artar. Levonorgestrelin ortalama görünen dağılım hacmi yaklaşık 106 L'dir.

MIRENA® uygulamasından 1 saat sonra levonorgestrel serumda saptanabilir Maksimum konsantrasyona uygulamadan 2 hafta sonra ulaşılır. Azalan salım oranı ile ilişkili olarak levonorgestrelin medyan serum konsantrasyonu, üretken yaştaki 55 kg'nin üzerindeki kadınlarda 6

ayda 206 pg/ml'den (25. ila 75. persentil: 151 pg/ml ila 264 pg/ml) 12 ayda 194 pg/ml'ye (146 mg/ml ila 266 pg/ml) ve 60 ayda 131 pg/ml'ye (113 pg/ml ila 161 pg/ml) düşer.

Vücut ağırlığı ve serum SHBG konsantrasyonunun sistemik levonorgestrel konsantrasyonunu etkilediği yani düşük vücut ağırlığı ve/veya yüksek SHBG düzeyinin levonorgestrel konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür. Düşük vücut ağırlığına (37 ila 55 kg) sahip üreme çağındaki kadınlarda levonorgestrelin medyan serum konsantrasyonu yaklaşık 1.5 kat daha yüksektir.

Oral estrogen tedavisi ile birlikte MIRENA® kullanan menopoz sonrası kadınlarda, medyan levonorgestrel serum konsantrasyonu 12 ayda 257 pg/ml'den (25. ila 75. persentil: 186 pg/ml ila 326 pg/ml) 60 ayda 149 pg/ml'ye (122 pg/ml ila 180 pg/ml) düşer. MIRENA® oral estrogen tedavisi ile birlikte kullanıldığında, SHBG'nin oral estrogen tedavisi ile indüksiyonu nedeniyle 12 ayda serum levonorgestrel konsantrasyonu yaklaşık 478 pg/ml'ye (25. 75. persentil: 341 pg/ml ila 655 pg/ml) yükselir.

Biyotransformasyon:

Levonorgestrel büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Plazmadaki ana metabolitler, 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelin serbest ve konjuge olmuş formlarıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalar temel alınarak CYP3A4'ün, levonorgestrelin metabolizmasında yer alan ana enzim olduğu gösterilmiştir. CYP2E1, CYP2C19 ve ayrıca CYP2C9 de daha az oranda metabolizmada yer alabilir.

Eliminasyon :

Levonorgestrelin plazmadan toplam klerensi yaklaşık 1.0 ml'dak/kg'dir. Sadece eser miktarda levonorgestrel değişmemiş formda atılır. Metabolitler, dışkı ve idrarda yaklaşık 1'lik bir atılım oranında atılır. Esas olarak metabolitlerle temsil edilen atılım yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik güvenlilik değerlendirmeleri kapsamında yürütülen levonorgestrel güvenlilik farmakolojisi, toksisite, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarında insanlar için özel bir tehlike ortaya konmamıştır.

Levonorgestrel iyi değerlendirilmiş bir progestagendir. Sistemik uygulama sonrasındaki emniyet profili yeterli düzeyde dökümanite edilmiştir. Levonorgestrelin maymunlarda 12 ay boyunca uterus içi salınımı, lokal farmakolojik aktivitesinin iyi bir lokal tolerans gösterdiğini ve hiçbir sistemik toksisite belirtisi olmadığını konfirme etmiştir. Levonorgestrelin tavşanlarda uterus içi uygulanması sonrasında hiçbir embriyotoksisiteye rastlanmamıştır. Hormon rezervuarının elastomer komponentlerinin, ürünün polietilen materyallerinin ve elastomer ile levonorgestrel kombinasyonunun, hem standart in vivo ve in vitro test sistemlerinde yapılan genotoksisite çalışmaları, hem de fare, kobay ve tavşanlarda yapılan biyo-uyum testlerinde herhangi bir biyolojik uyumsuzluk – geçimsizlik gözlenmemiştir .

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polidimetilsiloksan elastomer

Koloidal susuz silis

Polietilen

Baryum sülfat

Demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında, güneş ışığından ve nemden uzak bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürün, soyulabilir kapaklı, termoformlu blister ambalaj içindedir

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama şekli:

Fertil yaştaki kadınlarda MIRENA® uterus boşluğuna menstruasyonun ilk yedi günü içinde yerleştirilmelidir. MIRENA® siklusun herhangi bir gününde yeni bir sistemle değiştirilebilir. Sistem ilk trimestr düşüklerini takiben hemen uygulanabilir.

Postpartum uygulamalar için uterusun tam olarak involusyonunu tamamlaması beklenmelidir ve bu uygulama doğum sonrası altıncı haftadan önce olmamalıdır. Involusyon büyük ölçüde gecikmişse doğum sonrası 12.haftaya dek beklenmesi uygundur. Sistemin yerleştirilmesinde güçlük deneyimlendiğinde ve/veya yerleştirme sırasında veya sonrasında normal olmayan ağrı veya kanama durumunda perforasyon olasılığını dışlamak amacıyla derhal fizik ve ultrasonografik muayene yapılmalıdır.

Estrogen replasman tedavisi sırasında endometriyal koruma için kullanılacaksa, MIRENA® amenoreik bir kadına herhangi bir zamanda, ya da menstruasyonun veya çekilme kanamasının son günlerinde takılabilir.

MIRENA®, nın sadece uygulama açısından deneyimli ve/veya uygulama için yeterli eğitim almış doktorlar/sağlık çalışanları tarafından takılması önerilir.

MIRENA® bir forseps yardımıyla ipliklerinden nazıkçe çekilerek çıkarılır. Eğer iplikler görülemiyorsa ve sistem uterus boşluğu içindeyse ince bir tenakulum yardımıyla çıkarılabilir. Bu yöntem, servikal kanalın dilatasyonunu gerektirebilir.

Sistem 5 yıl sonra çıkarılmalıdır. Kullanıcı aynı metodu kullanma arzusundaysa yeni bir rahim içi sistem aynı anda yerleştirilebilir.

Eğer gebelik arzu edilmiyorsa, MIRENA® fertil yaşlardaki kadınlarda bir siklusun varlığından emin olunması durumunda menstruasyon sırasında çıkarılmalıdır. Eğer sistem siklus ortasında çıkarıldıysa ve kadın son bir hafta içinde ilişkiye girmişse, çıkarılmayı takiben yeni bir sistem takılmadığı takdirde gebelik riski mevcuttur.

MIRENA çıkarıldıktan sonra sistemin sağlam olup olmadığı kontrol edilmelidir. Sistemin çıkarılmasında güçlüklerin yaşandığı durumda tek tek olgularda hormon silindirinin yatay kollar üzerinde kaydığı ve bunların silindir içinde saklı kaldığı bildirilmiştir. Bu durum RIA'nın bütünlüğü

kesinlenmişse daha ileri bir müdahale gerekli görülmez. Yatay kolların boğum kısımları, genellikle, silindirin T-gövdesinden detaşmanını engeller.

Kullanma ve işlem talimatları

MIRENA[®] takılacağı zamana kadar açılmaması gereken steril bir paket halinde sunulmaktadır.

Açılmış rn aseptik koşullara uyularak kullanılmalıdır. Steril paketin ambalajında hasar mevcutsa, ürün atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. řti.

akmak Mah. Balkan Cad. No: 53 34770 Ümraniye / İstanbul

Tel: 0216 528 36 00

Faks: 0216- 528 37 40

8. RUHSAT NUMARASI

106/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 13.12.2009

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ