KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MIRENA® 52 mg rahim içi sistem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Levonorgestrel 52 mg.
Levonorgestrel'in ortalama *in vivo* salınımı, ilk yıl boyunca günde yaklaşık 20 mikrogramdır; bu miktar, kullanım süresi boyunca giderek azalır. (Salınım oranlarının ayrıntıları için 5.2 bölümüne bakınız)
Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 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. Beyaz T-gövdenin dikey sapının bir ucunda bir lup ve diğer ucunda iki yatay kol bulunmaktadır. Kahverengi çıkartma iplikleri lupa takılıdır. MIRENA'nın T-gövdesi baryum sülfat içerir ve böylelikle X-ışını muayenesinde görünür hale gelir. 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,
- Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziye karşı korunma.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Kontrasepsiyon :

MIRENA kontrasepsiyon endikasyonunda 8 yıl süreyle endikedir ve bu sebeple sistem 8 yıl sonra çıkartılmalıdır.

- İdiyopatik menoraji:

MIRENA idiyopatik menoraji endikasyonunda 5 yıl süreyle endikedir. 5 yılı aşan kullanıma ait klinik veriler (18 yaş ve üstü kadınlar ile yapılan klinik çalışmalar) sınırlıdır, semptomların tekrar etmesi etkinliğin azalmış olabileceğine işaret edebilir. Semptomlar tekrar ederse sistem çıkartılmalı veya değiştirilmelidir. 5 yıllık kullanım sonrasında semptomlar tekrar etmemişse, sistemin kullanılmaya devam edilmesi düşünülebilir. Sistem, yerleştirildikten en geç 8 yıl sonra çıkartılmalı veya değiştirilmelidir."

- Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziye karşı korunma:

Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziye karşı korunma endikasyonda 4 yılı aşan kullanıma ait klinik veriler (18 yaş ve üstü kadınlar ile yapılan klinik çalışmalar) sınırlıdır. Bu nedenle MIRENA 4 yıldan sonra çıkartılmalıdır.

Tedaviye başlanması
MIRENA takılacağı zamana kadar açılmaması gereken steril bir paket halinde sunulmaktadır. Açılmış ürün aseptik koşullara uyularak kullanılmalıdır. Steril paketin ambalajında hasar mevcutsa, ürün atılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Uygulama şekli:
Yerleştirme
MIRENA'nın sadece uygulama açısından deneyimli ve/veya uygulama için yeterli eğitim almış doktor / sağlık profesyoneli tarafından takılması önerilir.

Yerleştirme öncesinde, hastada RİS yerleştirilmesine karşı herhangi bir kontrendikasyonun olup olmadığını tespit etmek amacıyla dikkatli bir şekilde muayene yapılmalıdır. Yerleştirme öncesinde gebelik dışlanmalıdır. Bu ürünü kullanmadan önce ovulasyon ve konsepsiyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. MIRENA, postkoital kontraseptif olarak kullanım için uygun değildir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

- Kontrasepsiyon ve idiyopatik menoraji

Tablo 1: Doğurganlık çağındaki kadınlarda MIRENA ne zaman yerleştirilmelidir?

Tedaviye Başlanması	- Doğurganlık çağındaki kadınlarda MIRENA uterus boşluğuna menstrüasyonun ilk yedi günü içinde yerleştirilmelidir. MIRENA, yerleştirildiği anda kontraseptif koruma sağlar ve ilave bir korumaya ihtiyaç duyulmaz. - Eğer yerleştirme, adet görmenin başlamasından itibaren 7 gün içinde yapılamıyorsa veya kadın düzenli adet görmüyorsa, önceki bir gebelik olasılığı güvenilir bir şekilde dışlanabildiği sürece MIRENA, adet döngüsünün herhangi bir zamanında yerleştirilebilir. Ancak, bu durumda hemen kontraseptif koruma güvenilir bir şekilde sağlanamaz. Bu nedenle, gebeliği önlemek amacıyla önümüzdeki 7 gün boyunca bir bariyer yöntemi kullanılmalı veya hasta vajinal ilişkiden kaçınmalıdır.
Postpartum sürecinde yerleştirme	Yukarıdaki talimatlara ek olarak (Tedaviye başlanması): Perforasyon riskini azaltmak için postpartum uygulamalarda uterusun tam olarak involusyonunu tamamlaması beklenmelidir ve bu uygulama doğum sonrası altıncı haftadan önce olmamalıdır. Hasta doğum sonrası önemli kanama yaşadıysa ve/veya ağrı çekiyorsa; enfeksiyon ve diğer nedenler yerleştirme öncesinde ekarte edilmelidir. Eğer involüsyon belirgin şekilde gecikirse, doğum sonrası 12. haftaya kadar beklenmesi düşünülmelidir.
Birinci trimester düşüğünden sonra yerleştirme	MIRENA ilk trimester düşüklerini takiben hemen uygulanabilir. Bu durumda ek bir kontraseptif yönteme ihtiyaç yoktur.
Mirena'nın değiştirilmesi	MIRENA siklusun herhangi bir gününde yeni bir sistemle değiştirilebilir. Bu durumda ek bir kontraseptif yönteme ihtiyaç yoktur.
Başka bir kontraseptif yöntemden geçiş (örneğin, kombine hormonal kontraseptifler, implant)	- Kadının gebe olmadığından makul bir şekilde emin olunabiliyorsa, MIRENA hemen yerleştirilebilir. - Ek kontraseptif gereksinimi: Adet kanamasının başlamasından bu yana 7 günden fazla geçmişse, kadın önümüzdeki 7 gün boyunca vajinal ilişkiden kaçınmalı veya ek bir kontraseptif yöntem kullanmalıdır.

- Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziye karşı korunma:

MIRENA östrojen replasman tedavisi sırasında rahim duvarını korumak için kullanıldığında, adet görmeyen kadına (aylık kanaması olmayan kadın) herhangi bir zamanda veya adetin son günleri sırasında veya çekilme kanaması sırasında takılabilir.

MIRENA hormon replasman tedavisinin (HRT) progesteron bileşenini sağlar. Bu nedenle HRT alan kadınlarda, MIRENA ilave eksojen progesteron olmadan oral ya da transdermal östrojen preparatları ile birlikte kullanılabilir. Endometriyal kanser, meme kanseri ve venöz tromboembolizm riski gibi HRT ile ilişkilendirilen önemli risk faktörlerinin dikkate alınması gerektiği için MIRENA'yı kullanmadan önce HRT'nin östrojen bileşeninin Kısa Ürün Bilgisine bakılmalıdır.

Yerleştirme zor olursa ve/veya yerleştirme sırasında veya sonrasında olağan dışı ağrı veya kanama meydana gelirse lütfen Bölüm 4.4'e bakınız.

- MIRENA etilen oksit ile sterilize edilmiş şekilde steril olarak satışa sunulur. Tekrar sterilize etmeyiniz. Tek kullanımlıktır. İç ambalajı hasar görmüş veya açılmış ürünü kullanmayınız. Ambalajda belirtilen ay ve yıldan önce yerleştiriniz.
- MIRENA aşağıdaki yerleştirme talimatları dikkatli şekilde uygulanarak, paketten çıkan yerleştirici ile (şekil 1) rahim boşluğuna yerleştirilir.

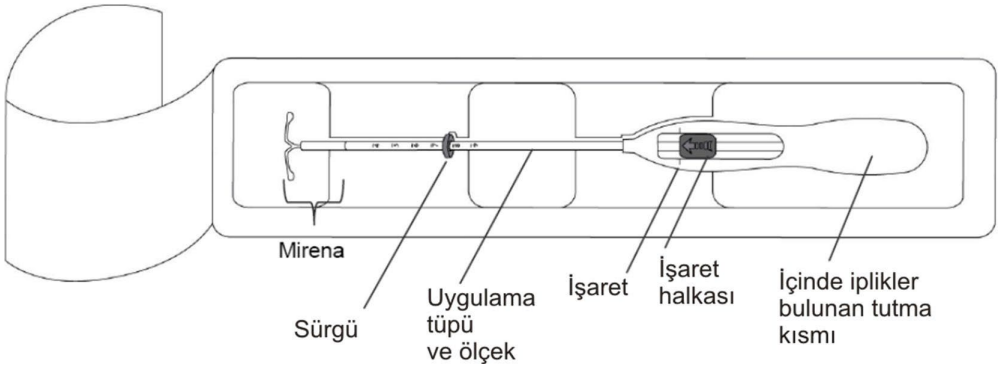
Uygulama öncesi hazırlık

- MIRENA uygulanmadan önce uterusun büyüklük ve pozisyonunun belirlenmesi, akut genital enfeksiyon veya herhangi bir kontrendikasyon ile ilgili belirti olup olmadığının saptanması ve gebelik olasılığın elimine edilmesi amacıyla hasta muayene edilmelidir.
- Bir spekulum kullanılarak serviks görülmeli, sonrasında serviks ve vajina uygun aseptik bir solüsyonla temizlenmelidir.
- Gerek görüldüğünde bir yardımcı bulundurulur.
- Uterusun stabilize edilmesi için serviksin anterior dudağı bir tenakulum veya forsepler ile kavranır. Uterus retrovert durumda ise, serviksin posterior dudağının kavranması daha uygun olabilir. Pensin hafif traksiyonu servikal kanalın düzleştirilmesi için kullanılabilir. Pens takma işlemi boyunca sabit tutulmalı ve servikste aksi yönde hafif traksiyon korunmalıdır.
- Uterus ve boşluğunun derinliğinin ölçülmesi ve yönünün doğrulanması ve herhangi bir intrauterin anormallik (örn: septum, submukoz fibroid) veya önceden yerleştirilmiş olup çıkartılmamış olan bir rahim içi doğum kontrol sistemi olmadığından emin olunması için bir uterus sondası servikal kanal üzerinden fundusa kadar ilerletilmelidir. Zorlanma olması halinde, kanalın dilatasyonu düşünülmelidir. Servikal dilatasyonun gerekli olması halinde, analjezik kullanımına ve/veya paraservikal blokaja gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

Uygulama

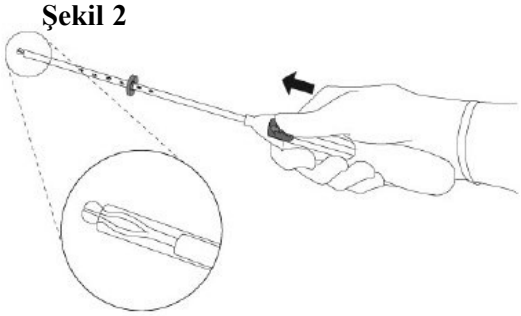
1. İlk önce steril paket tamamen açılır (Şekil 1). Ardından steril teknik ve steril eldivenler kullanılır.

Şekil 1



2. MIRENA'nın uygulama tüpüne yüklenmesi için sürgü ok yönünde ileriye doğru en uzak pozisyona itilir (Şekil 2).

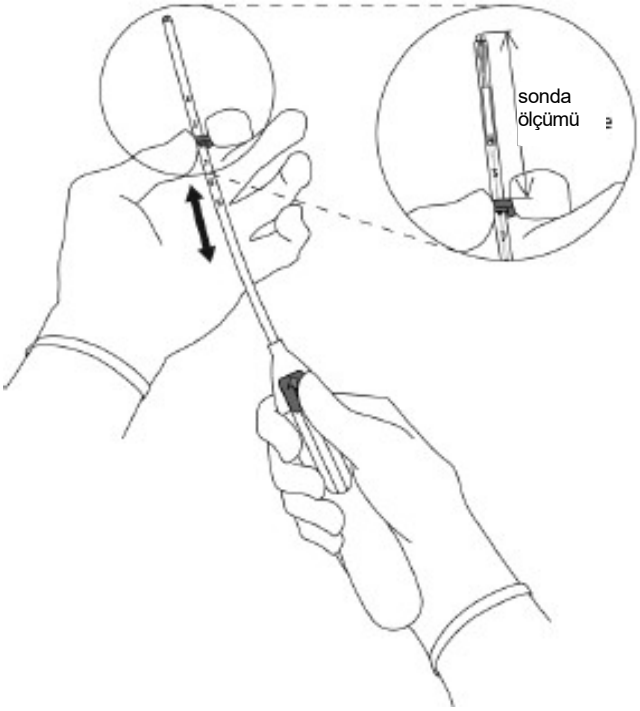
Şekil 2



ÖNEMLİ:
MIRENA'nın erken serbest kalmasına neden olabileceğinden ötürü, sürgü aşağıya doğru çekilmemelidir. MIRENA serbestleştikten sonra, tekrar yüklenemez.

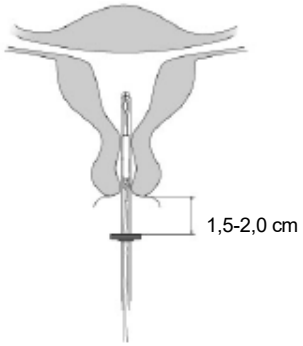
3. Sürgü en uzak pozisyonda tutularak, işaret halkasının üst ucu ölçülen uterus boşluğunun derinliğine denk gelecek şekilde ayarlanmalıdır (Şekil 3).

Şekil 3



4. Sürgü en uzak pozisyonda tutularak, aplikatör serviks boyunca itilerek işaret halkasıyla uterus serviksi arasında yaklaşık 1,5-2,0 cm kalması sağlanır (Şekil 4).

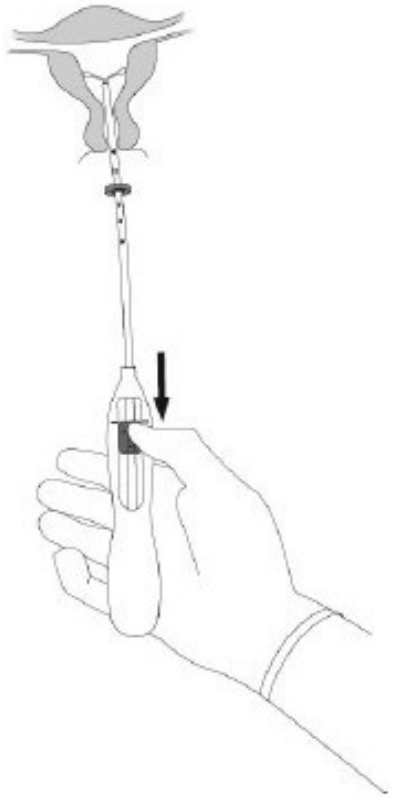
Şekil 4



ÖNEMLİ:
Bu işlem güç kullanmadan yapılmalıdır. Gerekliyse, servikal kanal genişletilmelidir.

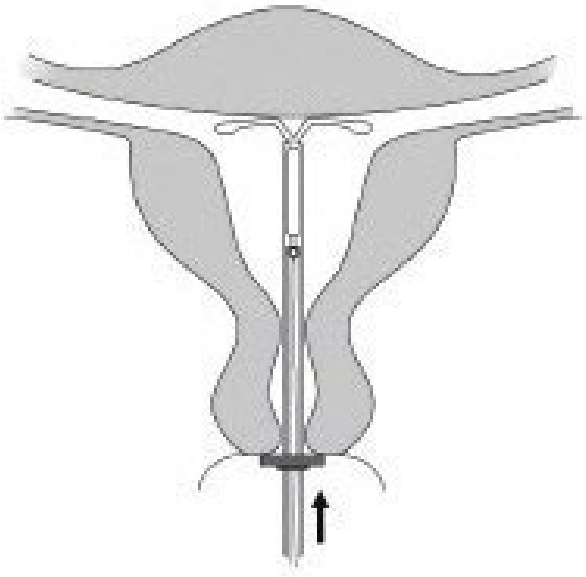
5. MIRENA'nın kollarının yatay olarak açılması için aplikatör sabit tutularak, sürgü işarete doğru çekilir (Şekil 5). Horizontal kolların tamamen açılması için 5-10 saniye kadar beklenir.

Şekil 5



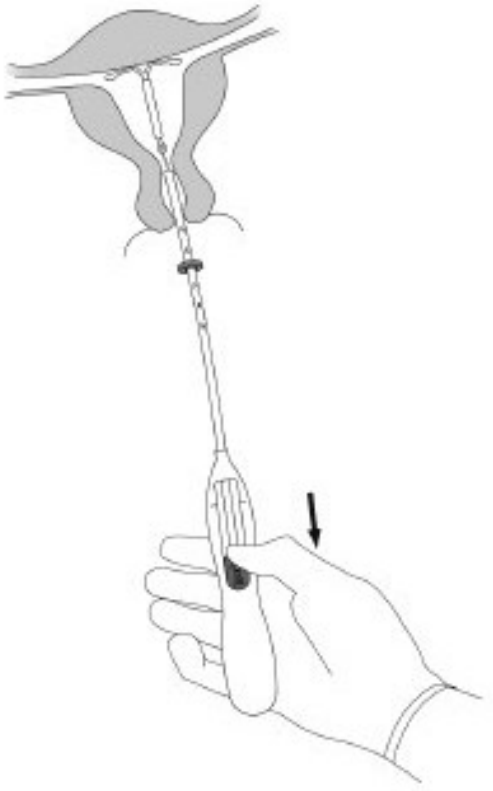
6. İşaret halkası servikse değene kadar aplikatör fundusa doğru nazikçe ilerletilir. MIRENA bu durumda fundal pozisyondadır (Şekil 6).

Şekil 6



7. Aplikatör sabit tutularak ve sürgü tamamen geri çekilerek MIRENA serbest bırakılır (Şekil 7). Sürgü tamamen aşağıya doğru tutulurken aplikatör çekilerek nazikçe çıkartılır. İplikler serviks dışında 2-3 cm görünecek kadar kesilir.

Şekil 7



ÖNEMLİ:
Sistemin doğru yerleştirilmediğinden şüphelenildiğinde, yeri kontrol edilmelidir (örn: ultrason ile). Sistem uterus boşluğu içine uygun şekilde yerleştirilmemişse, sistem çıkartılmalıdır. Çıkartılmış bir sistem tekrar takılmamalıdır.

Çıkartma/ Tekrar Yerleştirme
Çıkartma/tekrar yerleştirme için lütfen MIRENA Kısa Ürün Bilgisi'nin ilgili bölümlerine bakınız.

Kontrasepsiyon:
Sistem, yerleştirildikten en geç 8 yıl sonra çıkartılmalı veya değiştirilmelidir.

Çıkartmadan sonra kontrasepsiyonun devamı:
- Kullanıcı aynı yöntemi kullanmaya devam etmek istiyorsa, çıkartma sırasında yeni bir sistem yerleştirilebilir.
- Kullanıcı aynı yöntemi kullanmaya devam etmek istemiyor ancak gebelik de istenmiyorsa, doğurganlık çağındaki ve düzenli adet gören kadınlarda çıkartma, adet kanamasının başlamasından itibaren 7 gün içinde yapılmalıdır. Sistem, döngünün başka bir zamanında çıkartılırsa veya kadın düzenli adet görmüyorsa ve son bir hafta içinde cinsel ilişki olmuşsa, gebelik riski vardır. Kesintisiz kontrasepsiyon sağlamak için, çıkartılmadan en az 7 gün önce bariyer bir kontraseptif yöntem (örneğin prezervatif) kullanılmalıdır. Çıkartıldıktan sonra ise yeni kontraseptif yönteme derhal başlanmalıdır (yeni kontraseptif yöntemin kullanım talimatlarına uyunuz).

İdiyopatik menoraji:
İdyopatik menoraji semptomlarının tekrar etmesi durumunda sistem çıkartılmalı veya değiştirilmelidir. 5 yıllık kullanım sonrasında semptomlar tekrar etmemişse, sistemin kullanılmaya devam edilmesi düşünülebilir. Sistem, yerleştirildikten en geç 8 yıl sonra çıkartılmalı veya değiştirilmelidir.

Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziye karşı korunma:
Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplaziden korunma endikasyonunda, 4 yıldan uzun süreli kullanıma ilişkin klinik veriler (18 yaş ve üzeri kadınlarda yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen) sınırlıdır. Bu nedenle, MIRENA en geç 4 yıl sonra çıkartılmalıdır.

MIRENA iplikleri bir pensle tutulup çekilerek çıkartılır (Şekil 8).

Çıkartıldıktan hemen sonra yeni bir MIRENA takılabilir.

Şekil 8



MIRENA bir forseps yardımıyla ipliklerinden nazikçe çekilerek çıkartılır. Aşırı güç kullanımı veya keskin aletlerin çıkartma sırasında kullanılması, sistemin kırılmasına neden olabilir.
MIRENA çıkartıldıktan sonra sistemin sağlam olup olmadığı ve tamamen çıkartılıp çıkartılmadığı kontrol edilmelidir. Sistemin çıkartılmasında 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. Eğer iplikler görülemiyorsa, sistemin yerini ultrason veya başka bir yöntemle belirleyin. Sistem uterus boşluğu içindeyse dar bir forseps ile çıkartılabilir. Bu yöntem, servikal kanalın dilatasyonunu ya da diğer cerrahi girişimleri gerektirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: MIRENA böbrek yetmezliği olan kadınlarda denenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: MIRENA akut karaciğer hastalığı ve karaciğer tümörü olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon: MIRENA'nın etkililik ve güvenliliği üreme çağındaki kadınlarda incelenmiştir. MIRENA'nın menarştan önce kullanımı endike değildir.

Geriyatrik popülasyon: MIRENA 65 yaş üzerindeki kadınlarda denenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik veya gebelik şüphesi,
- Meme kanseri dahil teyit edilmiş ya da şüphelenilen hormona bağlı tümörler
- Mevcut ya da tekrarlayan pelvik inflamatuvar hastalık,
- Servisit
- Mevcut genital enfeksiyon,
- Postpartum endometrit, son 3 ay içinde enfeksiyona bağlı olarak gelişen düşük,
- Artmış enfeksiyon eğilimine yol açan durumlar,
- Servikal displazi,
- Rahim ya da serviksin malign tümörleri,
- Tanı konmamış anormal uterus kanamaları,
- Rahim boşluğunun biçimini bozan fibroidler de dahil olmak üzere konjenital ya da edinilmiş uterus anomalileri,
- Karaciğer tümörü veya akut ya da ciddi karaciğer hastalıkları
- Gerileme dönemi haricinde lösemi ya da kanı etkileyen akut maligniteler
- hCG seviyeleri yüksekliğini korurken yakın zamanda geçirilmiş trofoblastik hastalık
- Etkin madde ya da yardımcı maddelere karşı hipersensitivite.

MIRENA HRT kullanımı için östrojen ile birlikte kullanıldığında aktif ya da önceden geçirilmiş şiddetli inme veya miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tıbbi muayene

Yerleştirmeden önce kişinin ve ailesinin tam tıbbi geçmişi alınmalıdır. Fiziksel muayene buna ve kontrendikasyonlara ve kullanıma yönelik uyarılara göre yapılmalıdır. Nabız ve kan basıncı ölçülmeli ve uterus oryantasyonunu tespit etmek üzere bimanuel pelvik muayene gerçekleştirilmelidir. Hasta yerleştirmeden altı hafta sonra tekrar muayene edilmeli ve klinik olarak endike olduğunda başka muayeneler de yapılmalı ve bunlar rutin prosedürden ziyade her kadına özel olarak adapte edilmelidir. Yerleştirmeden önce gebelik ekarte edilmeli ve genital enfeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmelidir. Kadınlar ayrıca MIRENA'nın AIDS (HIV enfeksiyonu) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamadığı konusunda bilgilendirilmelidir (lütfen pelvik enfeksiyonlarla ilgili aşağıdaki bölüme bakın).

Kadınlar yaşlarına uygun servikal ve meme taramasına girmeleri konusunda teşvik edilmelidir.

Menopoz sonrası semptomların tedavileri için, HRT yalnızca yaşam kalitesi üzerinde ters etki eden semptomlar için başlatılmalıdır. Tüm durumlarda, en azından yıllık olarak fayda ve risk dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve yalnızca faydanın riske ağır bastığı durumlarda HRT'ye devam edilmelidir. Östrojen bileşeni için uyarılar ve kontrendikasyonlar HRT rejimi başlamadan önce dikkate alınmalıdır.

Özel kullanım uyarıları
Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa ya da ilk kez ortaya çıkıyorsa, sistemin çıkartılması düşünülmelidir:

- Auralı migren
- Alışılmışın dışında şiddetli ya da olağan dışı sık baş ağrısı,
- Sarılık,
- Belirgin tansiyon yükselmesi,
- Kanı etkileyen malign tümör veya remisyondaki lösemiler,
- Kronik kortikosteroid tedavisi kullanımı,
- Semptomatik fonksiyonel over kistleriyle ilgili geçmiş öykü,
- İnme ya da miyokard enfarktüsü gibi aktif ya da daha önceden geçirilmiş ağır arteriyel hastalıklar (MIRENA HRT kullanımı için östrojen ile birlikte kullanıldığında bkz. Bölüm 4.3).
- Arteriyel hastalıkla ilgili şiddetli veya çok sayıda risk faktörü,
- Trombotik arteriyel veya mevcut herhangi bir embolik hastalık,
- Akut venöz tromboemboli

Genel olarak hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlar sigarayı bırakmak konusunda teşvik edilmelidir.

MIRENA, ileri rahim atrofisi olan menopoz sonrası kadınlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Yerleştirme/çıkartma uyarıları ve önlemleri
Genel bilgiler: Yerleştirme tekniği diğer rahim içi cihazlardan farklı olduğu için, doğru yerleştirme tekniğinin öğretilmesinin özellikle üzerinde durulmalıdır. Yerleştirme talimatları ürünün paketinde bulunmaktadır.

Yerleştirme ve çıkartma biraz ağrı ve kanama ile ilişkili olabilir. Yerleştirme zor olursa ve/veya yerleştirme sırasında veya sonrasında olağan dışı ağrı veya kanama meydana gelirse, perforasyon ihtimali düşünülmelidir ve fiziksel muayene ve ultrason gibi uygun işlemler yapılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 /Perforasyon) Tek başına fiziksel muayene (iplerin kontrolü dahil) kısmi perforasyonu ekarte etmek için yeterli olmayabilir.

Prosedür, bir vazovagal reaksiyon olarak bayılmaya veya bir epilepsi hastasında nöbete neden olabilir. Vazovagal nöbet ile ilgili erken belirtilerin olması halinde, yerleştirmeden vazgeçilmesi veya sistemin çıkartılması gerekebilir. Gerektiğinde serebral kan akışının sağlanması için kadın supin (yatay) pozisyonda tutulmalı, başı alçaltılmalı ve bacakları dikey pozisyona getirilmelidir. Solunum yolunun açık olması sağlanmalı, hava yolu sistemi (airway) hazırda tutulmalıdır. Persistan bradikardi intravenöz atropinle kontrol altına alınabilir. Mevcut ise, oksijen uygulanabilir.

Aşırı güç kullanımı veya keskin aletlerin çıkartma sırasında kullanılması, sistemin kırılmasına neden olabilir. MIRENA çıkartıldıktan sonra sistemin sağlam olup olmadığı ve tamamen çıkartılıp çıkartılmadığı kontrol edilmelidir.

Perforasyon: Korpus uterin ya da serviks perforasyonu çoğunlukla yerleştirme sorasında meydana gelebilir ancak bir süre geçene kadar fark edilmeyebilir. Bu şiddetli ağrı ve devam eden kanama ile ilişkilendirilebilir. Perforasyondan şüpheleniliyorsa, sistem mümkün olduğu kadar erken çıkartılmalıdır; cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Rahim içi araç/sistem (RİA/RİS) kullanıcılarında (N= 61.448 kadın) yapılan 1 yıllık gözlemleme periyodu olan büyük, prospektif, karşılaştırmalı, girişimsel olmayan bir kohort çalışmasında perforasyon insidansı tüm çalışma kohortunda 1000 insersiyon başına 1,3 (%95 GA: 1,1 -1,6); MIRENA kohortunda 1000 yerleştirme başına 1,4 (%95 GA: 1,1-1,8) ve bakır RİA kohortunda 1000 yerleştirme başına 1,1 (% 95 GA: 0,7-1,6) olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın bir altgrubunda (N = 39.009 MIRENA veya bakır RİA kullanan kadın) gözlem periyodu 5 yıla uzatıldığında, tüm 5 yıllık periyot boyunca herhangi bir zamanda tespit edilen perforasyon insidansı her 1000 insersiyon için 2 (%95 GA: 1,6 – 2,5) olmuştur.

Bu çalışma, insersiyon tarihinde emzirmenin ve doğumdan sonra 36 haftaya kadar insersiyonun perforasyon riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 2). Bu risk faktörleri 5 yıl boyunca takip edilen alt grupta doğrulanmıştır. Her iki risk faktörü de yerleştirilen RİA/RİS tipinden bağımsızdır.

Tablo 2: 1 yılı aşkın süredir gözlemlenen, emzirme ve insersiyon sırasında doğumdan sonra geçen zamana (doğum yapan kadınlar) göre katmanlandırılan tüm çalışma kohortunda 1000 insersiyon başına perforasyon insidansı

	İnsersiyon tarihinde emzirme	İnsersiyon tarihinde emzirmeme
Doğumdan sonra ≤ 36 haftada insersiyon	5,6 (%95 GA 3,9-7,9; n=6047 insersiyon)	1,7 (%95 GA 0,8-3,1; n=5927 insersiyon)
Doğumdan sonra > 36 haftada insersiyon	1,6 (%95 GA 0,0-9,1; n=608 insersiyon)	0,7 (%95 GA 0,5-1,1; n=41910 insersiyon)

Perforasyon riski, uterusu retrovert kadınlarda artabilir.

Yerleştirmeden sonra tekrar muayene sırasında yukarıdaki "**Tıbbi muayene**" başlığı altında verilen kılavuz bilgiler takip edilmelidir ve bunlar da perforasyon risk faktörleri olan klinik olarak endike olan kadınlara uyarlanabilir.

Pelvik enfeksiyon
Yerleştirme tüpü, MIRENA'yı yerleştirme sırasında mikroorganizmalarla kontaminasyondan korumaktadır ve MIRENA yerleştirme cihazı enfeksiyon riskini minimuma indirmek üzere tasarlanmıştır. Bakır RİA kullanıcılarında, yerleştirmeden sonraki ilk ayda daha yüksek oranda pelvik enfeksiyon oluşur ve zamanla azalır.

Çok sayıda partnerin varlığı, sık cinsel ilişki ve genç yaş pelvik inflamatuvar hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. Pelvik enfeksiyonun ciddi sonuçları olabilir, fertiliteye zarar verebilir ve ektopik gebelik riskini artırabilir.

Son derece nadir olmasına rağmen diğer jinekolojik veya cerrahi prosedürlerde olduğu gibi, RİS yerleştirme sonrası şiddetli enfeksiyon veya sepsis (grup A streptokok sepsis dahil) oluşabilir.

MIRENA kullanan ve pelvik enfeksiyona ait bulgu ve şikayetleri olan kadınlar için bakteriyolojik muayene endikedir ve hastanın izlenmesi tavsiye edilir ve uygun antibiyotiklere başlanmalıdır. Semptomlar takip eden 72 saat içinde çözümleniyorsa ya da kadın MIRENA'nın çıkartılmasını istemiyorsa MIRENA'yı çıkartmaya gerek yoktur. Tekrarlayan endometrit veya pelvik enfeksiyon ya da tedaviye birkaç gün içinde olumlu yanıt vermeyen veya şiddetli akut bir enfeksiyon durumunda MIRENA çıkartılmalıdır.

Başarısızlığa yol açan komplikasyonlar

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 normal şartlar altında kanama miktarını azalttığından, kanama miktarında meydana gelen bir artış, sistemin yerinden çıkmış olmasına işaret edilebilir. Yerinden çıkma riskleri aşağıdaki durumlarda artabilir:

-Yoğun adet kanaması öyküsü olan kadınlarda,

-Yerleştirme sırasında vücut kütle indeksi (VKI) normalden fazla olan kadınlarda: bu risk artan VKI ile birlikte artar.

Kullanıcıya olası yerinden çıkma belirtileri konusunda tavsiyede bulunulmalı ve MIRENA'nın ipliklerini nasıl kontrol edeceği konusunda talimat verilmelidir. İplikler hissedilemiyorsa doktoruyla iletişime geçmesi ve MIRENA'nın yeri doğrulanana kadar cinsel ilişkiden kaçınması veya bir bariyer kontraseptif (kondom gibi) kullanması tavsiye edilmelidir.
Kısmi yerinden çıkartma MIRENA'nın etkililiğini azaltabilir.

MIRENA, yerinden kısmen oynamışsa çıkartılmalıdır. Çıkartma esnasında isteniyorsa gebelik ekarte edilerek yenisi takılabilir.

İpliklerin görülmemesi

Kontrol muayenelerinde servikste geri çekme iplikleri görülmüyorsa, ilk önce gebelik ekarte edilmelidir. İplikler rahim 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, yerinden çıkma veya perforasyon olasılığı değerlendirilmelidir. Sistemin gerçek konumunu belirlemek için ultrasondan yararlanılabilir ve eş zamanlı olarak alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. Eğer ultrasonografi cihazı mevcut değilse ya da sonuç alınamazsa batın röntgen tetkiki ile MIRENA'nın rahim dışında olma olasılığı kontrol edilmelidir.

Kanama düzensizlikleri

Düzensiz kanama

MIRENA 3 ile 6 aylık bir tedavide adet kanamasında çoğunlukla önemli bir azalma elde eder. Artan menstrüel akış ya da beklenmedik kanama cihazın çıktığına dair gösterge olabilir. Menoraji devam ederse, kadın tekrar muayene edilmelidir. Rahim boşluğunun değerlendirmesi ultrason taraması ile yapılmalıdır. Endometrial biyopsi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda risk

Menopoz öncesi kadınlarda tedavinin ilk aylarında düzensiz kanama/lekelenme yaygın olduğu için, MIRENA yerleştirilmeden önce endometriyal patolojinin ekarte edilmesi önerilmektedir.

Menopoz dönemi sonrası kadınlarda risk
Hastanın kontrasepsiyon için önceden yerleştirilen MIRENA'yı kullanmaya devam etmesi durumunda, östrojen replasman tedavisi başlatıldıktan sonra kanama bozukluklarının ortaya çıkması ihtimaline karşı endometriyal patoloji ekarte edilmelidir. Uzun süreli bir tedavi sırasında kanama düzensizlikleri gelişirse, düzensiz kanamalar endometrial polip ya da kanser semptomlarını ve işaretlerini maskeleyebileceği için uygun tanısal önlemler alınmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik ne zaman kontrol edilmelidir?:
Önceki adetin başlangıcından itibaren altı hafta içinde adet görülmezse, gebelik ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır ve sistemin dışarı atılması ekarte edilmelidir. Başka semptomlar tarafından endike olmadıkça, adet görmeyen kadınlarda gebelik testinin tekrarlanmasına gerek yoktur. Doğum kontrolü için MIRENA kullanan kadınlar ile yapılan bir çalışmada (n=130), kullanımın ilk yılının sonunda kadınların % 57'si ve % 16'sında sırasıyla seyrek kanama ve amenore görülmüştür. Başka bir çalışma, kullanımın sekizinci yılının sonunda MIRENA kullanıcılarının %26'sında seyrek kanama ve %34'ünde amenore görüldüğünü göstermiştir.

Menoraji için tedavi inceleme önerisi:
MIRENA 3 ile 6 aylık bir tedavide adet kanamasında çoğunlukla önemli bir azalma elde eder. Bu süreler dahilinde kan kaybında önemli bir azalma elde edilmezse, alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Kullanım sırasında diğer riskler

Ektopik gebelik
Ektopik gebelik konusunda mutlak risk MIRENA kullanıcılarında düşüktür. Ancak MIRENA yerindeyken bir kadın hamile kalırsa, ektopik gebeliğin bağıl olasılığı artar. Alt abdominal ağrı durumunda ektopik gebelik olasılığı özellikle geciken adetler ile bağlantılı olarak ya da adet görmeyen kadında kanama başlarsa dikkate alınmalıdır. Klinik çalışmalarda MIRENA kullanıcılarında ektopik gebeliğin oranı yaklaşık yılda % 0,1'dir. Gözlem süresi 1 yıl olan büyük, prospektif, karşılaştırmalı girişimsel olmayan kohort bir çalışmada MIRENA ile ektopik gebelik oranı % 0,02'dir. Bu oran herhangi bir kontrasepsiyon kullanmayan kadınlara göre daha düşüktür (yılda % 0,3-0,5). Önceden dış gebelik öyküsü olan kadınların dış gebelik riski daha yüksektir.

Over kistleri
MIRENA'nın kontraseptif etkisi başlıca lokal etkisine bağlı olduğundan, fertil yaştaki kadınlarda folikül çatlamasının görüldüğü ovulatuar sikluslar sıklıkla gerçekleşir. Bazen folikülün atrezisi gecikir ve folikülogenez devam edebilir. Bu büyümüş foliküller, over kistlerinden klinik olarak ayırt edilememektedir. Klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre MIRENA kullanan kadınların yaklaşık %7'sinde advers ilaç reaksiyonu olarak over kisti bildirilmiştir. Ancak yayınlanan bazı çalışmalar daha yüksek over kisti insidansı bildirmiştir (buna, ultrason taramasının sıklığı ve kriterleri ve hasta popülasyonu dahil faktörler etki ediyor olabilir). Bazı durumlarda pelvik ağrı ya da ağrılı cinsel birleşme söz konusu olsa da bu foliküller çoğunlukla asemptomatiktir.

Over kistleri 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.

Meme kanseri
Menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda risk
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizine göre, östrojen-progesteron preparatları başta olmak üzere, halihazırda kombine doğum kontrol yöntemlerini (KOK'lar) kullanan kadınlarda meme kanseri tanısı konma riskinin göreceli olarak az da olsa arttığı (RR=1,24) bildirilmiştir. Artan risk KOK kullanımının kesilmesinden sonraki 10 yıllık süre içerisinde yavaş yavaş kaybolur. Meme kanseri 40 yaş altı kadınlarda nadir görüldüğünden, halihazırda ve yakın zamanda KOK kullanan kadınlarda meme kanseri tanısına ilişkin yüksek sayı, genel meme kanseri riskine göre düşüktür.

MIRENA dahil salt progesteron içeren yöntemlerin (POPlar, implantlar ve enjekte edilen ilaçlar) kullanıcılarında teşhis edilen meme kanseri olma riski muhtemelen KOK ile ilişkilendirilen ile benzer büyüklüktedir. Ancak, sadece progesteron preparatları için, kanıt çok daha küçük bir kullanıcı popülasyonuna dayanmaktadır ve KOK'lar için olduğu kadar kesin değildir.

Menopoz dönemi sonrası kadınlarda risk
Meme kanseri riski sistemik (yani oral ya da transdermal) hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan menopoz dönemi sonrası kadınlarda artmaktadır. Risk yalnızca östrojen HRT'ye göre birleştirilmiş östrojen-progesteron HRT ile daha yüksektir. MIRENA HRT'nin progesteron bileşeni sağlamak üzere reçetelendirildiğindeki meme kanseri riski henüz bilinmemektedir. İlave bilgi için tedavinin östrojen bileşeninin Kısa Ürün Bilgisine de başvurulmalıdır.

Psikiyatrik bozukluklar
Depresif duygu durumu ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görülen istenmeyen etkilerdir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Duygu durum dalgalanmaları ve depresif semptomlar olması halinde, bu semptomlar tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıksa dahi kadınlara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Genel Bilgi
Glukoz toleransı: Düşük dozlu levonorgestrel glukoz toleransına etki edebilir ve MIRENA kullanan diyabetiklerde kan glukoz konsantrasyonu izlenmelidir.

Postkoital Kontrasepsiyon: Sınırlı sayıda deneyim MIRENA'nın postkoital kontraseptif olarak kullanılmaya uygun olmadığını önermektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Not: Muhtemel etkileşimleri tanımlamak üzere eş zamanlı alınan ilaçların reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin MIRENA üzerine etkisi
Artan veya azalan cinsiyet hormonları klerensine yol açabilecek mikrozomal enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşimler meydana gelebilir.

Levonorgestrel klerensini arttıran maddeler, örn.:
Fenitoin, barbituratlar, pirimidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen ayrıca okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin ve Sarı Kantaron içeren ürünler.
Bu ilaçların MIRENA'nın kontraseptif etkililiği üzerindeki etkisi bilinmemekte, ancak lokal etki mekanizması nedeniyle çok önemli olduğuna inanılmamaktadır.

Levonorgestrelin klerensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler:
Cinsiyet hormonları ile birlikte uygulandığında, çoğu HIV/HCV proteaz inhibitörü ve non-nükleosit ters transkriptaz inhibitörü, progestin'in plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir.

Levonorgestrelin klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri), örn.:
Azol antifungaller (örn. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (örn. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri progestin'in plazma konsantrasyonlarını artırabilir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
MIRENA intrauterin kontrasepsiyon için endikedir.

Gebelik dönemi
Bir gebelik varlığı ya da şüphesinde MIRENA kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). MIRENA kullanımı esnasında bir gebelik meydana gelirse, kullanılmakta olan herhangi bir rahim içi doğum kontrol sistemi düşük ve erken doğum riskini artırabileceğinden, sistemin çıkartılması önerilmektedir. MIRENA'nın çıkartılması ya da uterusun içinde aranması spontan abortusla sonuçlanabilir. Ektopik gebelik ekarte edilmelidir (bkz bölüm 4.4). Bu prosedürlerin mümkün olmaması halinde, kadın bakır ve plastik RİA'ların kullanımı sırasında artan spontan düşük ya da erken doğum olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür bir gebelik yakından izlenmelidir. Kadın, ateşli abdominal kramplar gibi gebeliğin komplikasyonları olarak sayılabilecek her türlü belirtiyi bildirmesi konusunda uyarılmalıdır.

Ek olarak, intrauterin levonorgestrel maruziyeti nedeniyle dişi bir fetüste artan virilizan etki riski göz ardı edilemez. Levonorgestrel (LNG) RİS (Rahim içi sistem) takılıyken oluşan gebelik sırasında levonorgestrele lokal maruziyetin ardından dişi fetüsün dış genital organlarının maskülenleşmesine ilişkin münferit vakalar olmuştur.

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 progesteron içeren kontrasepsiyon yöntemlerinin anne sütü miktarını ve kalitesini etkilediği gösterilememiştir. Rahim kanaması emzirme döneminde MIRENA kullanan kadınlarda nadiren bildirilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Çalışmalar planlanmış bir gebelik için MIRENA'yı bırakan kadınlarda bir yılda gebelik oranının doğum kontrolü kullanmayanlara benzer olduğunu önermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkiler yerleştirme sonrasındaki ilk bir ayda daha yaygındır ve uzun süreli kullanımda azalır.

Çok yaygın olarak görülen istenmeyen etkiler (kullanıcıların %10'undan fazlasında oluşan) arasında lekelenme, oligomenore, amenore dahil rahim/vajinal kanama bulunur (bkz. Bölüm 5.1)

İyi huylu yumurtalık kistleri sıklığı kullanılan teşhis yöntemine bağlıdır (bkz. Bölüm 4.4) ancak klinik çalışma verilerinde kullanıcıların % 7'sinde oluştuğu bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker ve anjiyoödemi içeren hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Depresif duygu durumu, depresyon, sinirlilik, libido azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, migren

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Abdominal ağrı, bulantı

Yaygın olmayan: Abdominal şişkinlik

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Akne, hirsutizm

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, prurit, egzama, kloazma/ deri hiperpigmentasyon

Seyrek: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: lekelenme, oligomenore, amenore dahil rahim/vajinal kanama

Yaygın: Over kistleri, pelvik ağrı, dismenore, vajinal akıntı, vulvuvajinit, meme hassasiyeti, memede ağrı

Yaygın olmayan: Uterus perforasyonu*, Pelvik inflamatuvar hastalık, endometrit, Servisit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Dışarı atılan intrauterin kontraseptif cihazlar

Yaygın olmayan: Ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Bilinmiyor: Kan basıncı artışı

*Bu sıklık, RİA/RİS kullanıcıları ile yapılan ve insersiyon sırasında emzirmenin ve doğum yaptıktan sonra 36 haftaya kadar insersiyonun perforasyon için bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteren geniş çaplı, prospektif, karşılaştırmalı, girişimsel olmayan bir kohort çalışmaya dayanmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Emziren kadınların dahil edilmediği, MIRENA ile yapılan klinik çalışmalarda perforasyon sıklığı "seyrek" bulunmuştur.

MIRENA'yı 5 yıldan uzun süre kullanan 362 kadınla yapılan ayrı bir çalışma, 6. yıldan 8. yıla kadar tutarlı bir advers reaksiyon profili göstermiştir.

Diğer RİS'ler için, yerleştirmeyi takiben sepsis (grup A streptokok sepsis dahil) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bir kadın MIRENA takılı iken gebe kalırsa ektopik gebelik olasılığı göreceli olarak artar (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6**)**.

MIRENA kullanıcılarında meme kanseri vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Cinsel ilişki sırasında kadının eşi tarafından rahim içi sistemin çıkma riski olduğu hissedilebilir.

Östrojen replasman tedavisi sırasında endometrial hiperplazi korumasında MIRENA kullanımımdaki meme kanseri riski bilinmemektedir. Meme kanseri vakaları bildirilmiştir (sıklığı bilinmemektedir, bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları MIRENA 'nın yerleştirilmesi ya da çıkartılması ile ilgili olarak bildirilmiştir:

- Uygulama işlemine bağlı ağrı,
- Kanama,
- Baş dönmesi ya da senkop ile ortaya çıkan vazovagal reaksiyon

İşlem epileptik hastada nöbete neden olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

MIRENA gibi uzun etkili ürünler için, lütfen MIRENA'nın uygulanma ve çıkartılma tarihlerini (uygunsa) bildirin.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Geçerli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Rahim içi kontraseptifler, Progestojen içeren plastik RİA
ATC kodu: G02BA03

Levonorgestrel jinekolojide birçok amaçla kullanılan, anti-östrojenik aktivitesi olan bir progesterondur: oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavisinin progesteron bileşeni olarak veya tek başına, sadece progesteron 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'nın kontraseptif etki mekanizması aslen aşağıdaki değişiklikleri üreten hormonal etkilere dayalıdır:
- Endometriumun proliferasyonunun önlenmesi
- Servikal mukusun kalınlaşarak spermin geçisinin engellenmesi
- Bazı kadınlarda ovülasyonun baskılanması.

Sistemin rahimde fiziksel varlığınında kontraseptif etkisine küçük bir katkıda bulunabileceği beklenmelidir.

MIRENA kullanan 3330 kadının katıldığı 5 büyük klinik çalışmada MIRENA'nın kontraseptif etkililiği üzerine çalışılmıştır.

Başarısızlık oranı (Pearl İndeks) saptanmamış yerinden çıkmalar ve perforasyonlara bağlı gebelikleri de içermektedir.

MIRENA kullanan 17000'dan fazla kadın ile yapılan geniş bir pazarlama sonrası çalışmada benzer kontraseptif etkililik gözlenmiştir.

Beş yılın ötesinde uzatılmış kullanım sırasında kontraseptif etkinlik, MIRENA Extension çalışmasında 362 MIRENA kullanıcısı kadın ile araştırılmış ve 221 kadın çalışmanın 8. yılını tamamlamıştır. MIRENA'nın 6. ila 8. yıllarındaki kullanımı sırasında Pearl İndeksi 0.28 [95% GA (0.03, 1.00)] olarak bulunmuştur. MIRENA'nın kontraseptif etkinliği Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Kümülatif Başarısızlık Oranı (%) ve Pearl İndeksi

Yıl	**Kümülatif Başarısızlık Oranı (%)* (95% CI)**	**Pearl İndeksi (95% CI)**
1.Yıldan 5.Yıla Kadar Kontraseptif Etkinlik (N=3330, 5 yıla kadar olan kontraseptif çalışmaların birleştirilmiş verileri)		
1.Yıl	0,20 (0,09, 0.46)	0,21 (0,08, 0,45)
1.Yıldan 5.Yıla Kadar	0,71 (0,37, 1,33)	
6.Yıldan 8. Yıla Kadar Kontraseptif Etkinlik (N=362, MIRENA Extension Çalışması)		
6.Yıl	0,29 (0,04, 2,05)	0,34 (0,01, 1,88)
7.Yıl		0,40 (0,01, 2,25)
8.Yıl		0,00 (0,00, 1,90)
6.Yıldan 8.Yıla Kadar	0,68 (0,17, 2,71)	0,28 (0,03, 1,00)

* Kaplan-Meier tahmini

43000 MIRENA kullanıcısını içeren ve gözlem süresi 1 yıl olan büyük, prospektif, karşılaştırmalı girişimsel olmayan kohort bir çalışmada MIRENA nin Pearl Endeksi % 0,06' dır (% 95 GA: 0,04-0,09). MIRENA kullanımı kullanıcıların günlük alım uyumunu gerektirmediğinden, "tipik kullanımdaki" gebelik oranları kontrollü klinik çalışmalarda gözlenenlerle benzerdir ("mükemmel kullanım").

MIRENA özellikle aşırı adet kanaması olan hastalarda doğum kontrolü için faydalı olabilir ve idiyopatik menoraji tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Menorajik kadında menstrual kan kaybı 3 ay sonunda %62-94 ve 6 ay sonunda %71-95 oranında azalmıştır. Endometrial ablasyon ya da rezeksiyona göre MIRENA iki yıla dek menstrual kan kaybı azalmasında eşit etkililik göstermiştir. 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 Östrojen tedavisi sırasında MIRENA endometrial hiperplaziyi eşit etkililikte önlemiştir. Östrojen tedavisinin yalnız başına verildiği durumlarda hiperplazi gözlenme oranı % 20 gibi yüksek bir değerdir. Toplam 634 perimenopozal ve postmenopozal MIRENA kullanıcısında yapılan klinik çalışmalarda, dört yıla kadar herhangi bir endometriyal hiperplazi görülmemiştir.

Kanama Durumları:
Farklı türde kanama değişiklikleri (sık, uzun süreli ya da ağır kanama, lekelenme, oligomenore, amenore) MIRENA kullanıcıların hepsi tarafından deneyimlenmiştir. Doğurgan kadınlarda ortalama lekelenme günü/ay sayısı kullanımın ilk altı ayı boyunca dokuzdan dört güne doğru kademeli olarak azalmaktadır. Uzun süreli kanama yaşayan kadınların yüzdesi (sekiz günden fazla) kullanımın ilk üç ayı sırasında %20'den %3'e azalmaktadır. Klinik çalışmalarda kullanımın ilk yılında kadınların %17'si en az üç aylık süreli amenore yaşamıştır. MIRENA kullanımının 8. yılının sonunda, MIRENA kullanıcılarının %3'ünde uzun süreli kanama, %10'unda düzensiz kanama görülmektedir; %34'ünde amenore ve %26'sında seyrek kanama meydana gelmektedir.

Östrojen replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığında, MIRENA'nın menopoz öncesi kullanıcıları tedavinin ilk aylarında lekelenme ve düzensiz kanama yaşayabilir. Kanama miktarı ilk yıl içinde minimal hale gelir ve kullanıcıların %30-60'ının kanamaları tamamen durur.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler

Emilim:
MIRENA'nın etkin maddesi levonorgestreldir. Levonorgestrel doğrudan uterus boşluğuna salınır. Farklı zaman noktaları için tahmini *in vivo* salım hızları Tablo 5'te sunulmaktadır.

Düşük plazma konsantrasyonları nedeniyle metabolizma üzerinde yalnızca önemsiz etkiler vardır.

Tablo 5: MIRENA için tahmini *in vivo* salım hızları:

Zaman	Tahmini *in vivo* salım hızı [µg/24 saat]
İntersiyondan 24 gün sonra	21
İntersiyondan 60 gün sonra	21
İnsersiyondan 1 yıl sonra	19
İntersiyondan 3 yıl sonra	14
İnsersiyondan 4 yıl sonra	12
İnsersiyondan 5 yıl sonra	11
İnsersiyondan 6 yıl sonra	9
İntersiyondan 7 yıl sonra	8
İntersiyondan 8 yıl sonra	7

Dağılım:
Levonorgestrelin farmakokinetik özellikleri kapsamlı olarak araştırılmış ve literatürde rapor edilmiştir. Oral olmayan eş zamanlı östrojen alan Menopoz sonrası dönemdeki MIRENA kullanıcılarında plazma Levonorgestrel konsantrasyonları 56 hafta, 24 ay ve 48 ayda sırasıyla 276 ±119 pg/ml, 196 ± 87pg/ml ve 177 ± 70 pg/ml olmuştur.

Biyotransformasyon:
Levonorgestrel yoğun olarak proteinlere bağlanır (aslen seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)) ve yoğun şekilde büyük sayıda inaktif metabolitler olarak metabolize edilir.

Eliminasyon:
20 saatlik bir yarılanma ömrü en iyi tahmin olarak kabul edilirken bazı çalışmalar 9 saat kadar kısa, bazıları ise 80 saat kadar uzun değerler bildirmiştir. Diğer sentetik steroidler ile olan deneyim ile uyumlu olsa da bir başka önemli bulgu, ilacın intravenöz yolla verilmesine rağmen kişiler arasında metabolik temizlenme açısından dikkat çeken farklılıklardır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Levonorgestrelin farmakokinetiği, östrojenler ve androjenlerden etkilenen SHBG konsantrasyonuna bağlıdır.
SHBG konsantrasyonundaki bir azalma, serumdaki toplam levonorgestrel konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar, bu da levonorgestrelin zamana göre doğrusal olmayan farmakokinetiğini gösterir. MIRENA'nın esas olarak lokal etkisine dayanarak, MIRENA'nın etkinliği üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Levonorgestrel anti-östrojenik aktivitesi olan iyi değerlendirilmiş bir progesterondur. Sistemik uygulama sonrasındaki emniyet profili yeterli düzeyde belgelenmiştir. Levonorgestrelin maymunlarda 12 ay boyunca uterus içi salınımı, lokal farmakolojik aktivitesinin iyi bir lokal tolerans gösterdiğini ve hiçbir sistemik toksisite belirtisi olmadığını doğrulamıştır. Levonorgestrelin tavşanlarda uterus içi uygulanması sonrasında hiçbir embriyotoksisiteye rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polidimetilsiloksan elastomer
Susuz kolloidal silika
Polietilen
Baryum sülfat
Demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye/İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 645 39 50

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'ÜN YENİLENME TARİHİ