

Состав

действующее вещество: levonorgestrel;

1 внутриматочная система содержит левоноргестрела 52 мг (20 мкг / 24 ч);

вспомогательные вещества: эластомер полидиметилсилоксан, полиэтилен, бария сульфат, кремния диоксид коллоидный, железа оксид (Е 172).

Лекарственная форма

Внутриматочная система с левоноргестрел.

Основные физико-химические свойства: внутриматочная система с левоноргестрел и с инсертером (устройством для ввода).

Внутриматочная система (ВМС) доставки лекарственных средств, которая состоит из гормон-эластомерного резервуара матрицы, расположенного на Т-образном корпусе из полиэтилена. Ядро резервуара на 50% состоит из левоноргестрела и на 50% из полидиметилсилоксанового эластомера, покрытое полидиметилсилоксановой мембраной. На одном конце Т-образного корпуса находится петля, на другом - два плечики белого или почти белого цвета. Две нити удаления коричневого цвета прикреплены к петле. На поверхности системы не должно быть визуально заметных частиц.

Устройство для ввода состоит из трубки для ввода, поршня, фланца, корпуса и ползуна.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивы для местного применения.

Внутриматочных контрацептивов.

Код АТХ G02B A03.

Фармакодинамика

Левоноргестрел - прогестаген с антиэстрогенной активностью, широко применяется в гинекологии как прогестагеновый компонент в пероральных контрацептивах, в заместительной гормональной терапии или самостоятельно для контрацепции в таблетках, содержащих только прогестаген, и в подкожных имплантах. При применении ВМС Мирена высвобождение левоноргестрела

происходит непосредственно в полости матки. Это позволяет применять очень малые дозы, поскольку гормон выделяется непосредственно в целевой орган. Поэтому концентрации левоноргестрела в плазме ниже, чем при использовании многих других методов контрацепции.

Система Мирена характеризуется главным образом местным действием прогестагена в полости матки. Высокая концентрация левоноргестрела в эндометрии уменьшает экспрессию эстрогеновых и прогестогенов рецепторов эндометрия, вызывает выраженный антипролиферативный эффект, поскольку эндометрий становится нечувствительным к действию эстрогенов. При применении системы Мирена наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая локальная реакция на инородное тело. Сгущение цервикальной слизи предотвращает прохождение спермы по цервикального канала. Локальная среда матки и маточных труб подавляет подвижность и функцию сперматозоидов, предотвращая оплодотворению. У некоторых женщин подавляется овуляция.

Контрацептивный эффект внутриматочной системы Мирена изучалась в 5 крупных клинических исследованиях с участием 3330 женщин. Частота контрацептивных неудач (индекс Перля) составляла около 0,2% в течение первого года, а совокупная частота неудач - почти 0,7% в течение 5 лет. Указанная частота неудач также включает случаи беременности в результате неожиданных экспульсий и перфораций. Подобная эффективность контрацепции наблюдалась в масштабном постмаркетинговом исследовании с участием более 17000 женщин, которые применяли систему Мирена. Поскольку система Мирена не требует ежедневного соблюдения режима дозирования, частота беременности при типичном применении аналогична частоте, отмечена в ходе контролируемых клинических исследований (безупречное применения).

При анализе толерантности к лекарственному средству по показателю количества лиц, продолжили его применения, была обнаружена одинаковая переносимость системы Мирена (при применении в качестве метода контрацепции) и медных внутриматочных устройств. После первого года использования около 80% женщин продолжили пользоваться системой.

Использование внутриматочной системы Мирена не влияет на фертильность в будущем. После удаления системы фертильность возвращалась к тому же уровню, что и у женщин, которые не используют контрацепцию. Примерно у 80% женщин, желающих забеременеть, беременность наступала в течение 12 месяцев после удаления системы.

Характер менструаций является следствием прямого действия левоноргестрела на эндометрий и не регулируется функцией яичников. Нет четкой разницы в

развитии фолликулов, овуляции или продукции эстрадиола и прогестерона у женщин с различным характером менструальных выделений. В процессе подавления пролиферации эндометрия в начальной фазе применения в течение первых месяцев могут усиливаться кровянистые выделения. Впоследствии подавление эндометрия приводит к сокращению продолжительности и объема менструальных кровотечений при применении системы Мирена. Скудные кровянистые выделения часто переходят в олигоменорею или аменорею. Даже при аменорее у женщин, использующих систему Мирена, нормально функционируют яичники и поддерживается уровень эстрадиола.

ВМС Мирена была разработана специально для женщин, нуждающихся в длительной эффективной контрацепции. Систему Мирена можно успешно применять в лечении идиопатической меноррагии. У женщин с меноррагией потеря крови во время менструальных кровотечений сократилось на 62-94% в течение первых трех месяцев применения системы и на 71-95% в течение шести месяцев применения системы. Применение системы Мирена продемонстрировало одинаковую эффективность по уменьшению потери крови во время менструальных кровотечений в течение двух лет по сравнению с аблацией или резекцией эндометрия. Лечение меноррагии, вызванной подслизистой миомы может быть менее эффективным. Вследствие сокращения менструаций повышается уровень гемоглобина в крови. Мирена также облегчает дисменорею, как и пероральные контрацептивы.

Эффективность системы Мирена в лечении меноррагии и во время местного применения прогестагена в связи с заместительной терапией эстрогенами обусловлена действием левоноргестрела на эндометрий, которая заключается в предотвращении пролиферации эндометрия. В течение 12-месячного исследования не сообщалось о случаях гиперплазии эндометрия. Предотвращение пролиферации было все равно эффективным при приеме эстрогенов внутрь, трансдермально или подкожно. Общий уровень левоноргестрела, который выделялся системой Мирена, является достаточным для предотвращения пролиферации эндометрия в течение 5 лет.

Эффективность системы Мирена для предупреждения гиперплазии эндометрия во время длительного лечения эстрогенами была одинаково высокой как и при введении эстрогена перорально и трансдермально. Частота случаев гиперплазии во время монотерапии эстрогенами составляет 20%. В ходе клинических исследований системы Мирена с участием 634 женщин в перименопаузе и в постменопаузе в течение периода наблюдения от 1 до 5 лет не было зарегистрировано ни одного случая гиперплазии эндометрия.

Фармакокинетика

Левоноргестрел выделяется в полость матки и действует местно. Ожидаемая скорость высвобождения левоноргестрела *in vivo* для различных временных промежутков представлена в таблице 1.

Таблица 1. Ожидаемая скорость высвобождения левоноргестрела для ВМС Мирена время

Время	Ожидаемая скорость высвобождения <i>in vivo</i> (Микрограмм / 24 часа)
В день установления	20
1 год после введения	18
5 лет после введения	10
Среднее значение за 5 лет	15

Всасывания. После установки системы левоноргестрел сразу начинает выделяться в полость матки, установлено определением сывороточных концентраций. Освободившееся левоноргестрел полностью системно доступным.

После введения системы Мирена левоноргестрел можно обнаружить в сыворотке крови уже через 1 час. Максимальная концентрация достигается в течение 2 недель после введения. Поскольку показатель высвобождения снижается, снижается концентрация левоноргестрела в сыворотке крови. Согласно снижению скорости высвобождения, средняя концентрация в сыворотке крови левоноргестрела снижается с 206 пг / мл (25-й - 75-й процентиля от 151 до 264 пг / мл) через 6 месяцев до 194 пг / мл (от 146 до 266 пг / мл) через 12 месяцев и до 131 пг / мл (от 113 до 161 пг / мл) через 60 месяцев у женщин репродуктивного возраста, масса тела которых более 55 кг.

Выраженная местное действие препарата в полости матки приводит к большому градиента концентрации (разница концентрации эндометрий / миометрий более чем 100-кратная), а также к низкой концентрации левоноргестрела в сыворотке крови (градиент эндометрий / сыворотка крови > 1000-кратный). Из-за низкой концентрации препарата в плазме крови системный эффект прогестагена

является минимальным.

Распределение. Фармакокинетика левоноргестрела всесторонне изучалась и описывалась в специальной литературе. При пероральном применении левоноргестрел быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет около 90%. Левоноргестрел специфично связывается с альбумином и специфически с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Менее 2% общей концентрации левоноргестрела в сыворотке крови представлено в форме свободного стероида. Левоноргестрел с высоким сродством связывается с ГСПГ. Соответственно, изменения концентрации ГСПС в сыворотке приводят к повышению (при высокой концентрации ГСПГ) или к снижению (при низкой концентрации ГСПГ) общей концентрации левоноргестрела в сыворотке. В течение первого месяца после введения системы Мирена концентрация ГСПГ снижается в среднем на 20-30%, остается стабильной в течение первого года применения и затем несколько повышается. Для левоноргестрела средний объем распределения составляет примерно 106 л.

Масса тела и концентрации сывороточного ГСПГ влияют на системную концентрацию левоноргестрела, то есть низкая масса тела и / или высокий уровень ГСПГ приводят к повышению концентрации левоноргестрела. У женщин репродуктивного возраста с низкой массой тела (от 37 до 55 кг) средняя концентрация в сыворотке крови левоноргестрела примерно в 1,5 раза выше.

У женщин в постменопаузе при применении системы Мирена в комбинации с непероральной терапией эстрогенами средняя концентрация в сыворотке крови левоноргестрела снижается с 257 пг / мл через 12 месяцев лечения (25-й - 75-й процентиль от 186 до 326 пг / мл) до 149 пг / мл (от 122 до 180 пг / мл) через 60 месяцев. При применении системы Мирена в комбинации с пероральной терапией эстрогенами сывороточная концентрация левоноргестрела через 12 месяцев увеличивается до 478 пг / мл (от 341 до 655 пг / мл) через индукцию ГСПГ при пероральном лечении эстрогенами.

Метаболизм. Левоноргестрел интенсивно метаболизируется. Важнейшим путем метаболизма является восстановление Δ^4 -3-оксогруппы и гидроксиляция в позициях 2 α , 1 β и 16 β с последующей конъюгацией. Также CYP3A4 вовлечен в оксидативный метаболизм левоноргестрела. Имеющиеся данные *in vitro* указывают на то, что указанный путь метаболизма имеет меньшую значимость для левоноргестрела по сравнению с восстановлением и конъюгацией.

Выведение из организма. Общий клиренс левоноргестрела из плазмы крови составляет приблизительно 1 мл / мин / кг. Только следовые количества левоноргестрела выводятся в неизмененном виде. Метаболиты выводятся с калом и мочой в одинаковом количестве. Период полувыведения составляет

примерно 1 сутки.

Линейность / нелинейность

Фармакокинетика левоноргестрела зависит от концентрации ГСПГ на которую, в свою очередь, влияют эстрогены и андрогены. Снижение уровня ГСПГ приводит к снижению общей концентрации левоноргестрела в сыворотке, которое указывает на нелинейную фармакокинетику левоноргестрела со временем. Поскольку система Мирена оказывает преимущественно местное действие, не ожидается какого-либо влияния на ее эффективность.

Показания

- Контрацепция;
- идиопатическая меноррагия;
- гиперменорея;
- дисменорея;
- местная терапия прогестагенами во время заместительного лечения эстрогенами.

Противопоказания

- Беременность или подозрение на беременность;
- прогестагензалежные опухоли, например рак молочной железы;
- острое или рецидивирующее воспалительное заболевание органов малого таза;
- цервицит;
- инфекционное заболевание нижних отделов половых путей;
- послеродовой эндометрит;
- инфицирован выкидыш или аборт в течение последних 3 месяцев;
- состояния, связанные с повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям;
- цервикальная дисплазия;
- подтверждены или подозрение на злокачественные опухоли шейки матки или матки;
- маточные кровотечения, причина которых не выяснена;
- врожденная или приобретенная патология матки, включая лейомиому, в случае деформации полости матки;
- заболевания печени в острой стадии или опухоли печени;
- повышенная чувствительность к действующему веществу или к вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействия возможны при одновременном применении со средствами, индуцируют печеночные ферменты и могут приводить к повышению клиренса половых гормонов.

Действующие вещества, повышающие клиренс левоноргестрела, например фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, окскарбазепин, топиромат, фелбамат, гризеофульвин и растительные средства, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Влияние этих лекарственных средств на контрацептивное эффективность системы Мирена неизвестно, однако считается, что он является незначительным из-за преимущественно местный механизм действия препарата.

Действующие вещества с непостоянным воздействием на клиренс левоноргестрела, например: при одновременном применении с половыми гормонами большое количество ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут повышать или снижать концентрации эстрогена или прогестинов в плазме крови.

Действующие вещества, снижающие клиренс левоноргестрела (ингибиторы ферментов): одновременное применение сильных и умеренных ингибиторов CYP3A4, таких как азольные противогрибковые средства (например флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол), верапамил, макролиды (например кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут повышать концентрацию прогестина в плазме крови.

Особые меры безопасности

Инструкция по использованию

Систему Мирена имеет вводить врач в асептических условиях.

Система Мирена поступает в продажу в стерильном пакете, который следует раскрывать непосредственно перед установкой системы. Нельзя повторно стерилизовать и повторно использовать. Только для одноразового использования.

При процедурах с системой без упаковки следует соблюдать асептических меры предосторожности. Если защитный слой упаковки был поврежден, внутриматочную систему, не используя, следует утилизировать как медицинские отходы.

Не вводить после окончания срока годности. Для определения времени введения см. раздел «Способ применения и дозы».

Особенности применения

При наличии любого из указанных ниже состояний или заболеваний систему Мирена можно применять только после консультации соответствующего специалиста. Если подобные симптомы возникли впервые, следует рассмотреть вопрос о целесообразности удаления системы:

- Мигрень, фокусное мигрень, сопровождающаяся асимметричными нарушениями зрения или другими симптомами, свидетельствующими о транзиторную церебральную ишемию;
- Чрезвычайно сильная головная боль
- Желтуха
- Значительное повышение артериального давления
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, такие как инсульт или инфаркт миокарда;
- Острая венозная тромбоэмболия.

В случае возникновения симптомов, которые указывают на ретинальный тромбоз, таких как частичная или полная потеря зрения, причина которой не установлена, проптоз или диплопия, отек диска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки, следует немедленно провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия.

Нет единого мнения относительно возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии тромбоэмболии. Систему Мирена можно использовать с осторожностью женщинам с врожденными заболеваниями сердца или пороками клапанов сердца при наличии риска развития инфекционного эндокардита.

Низкие дозы левоноргестрела могут повлиять на толерантность к глюкозе, поэтому у пациенток, больных диабетом, применяющих систему Мирена, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови. Однако обычно нет необходимости изменять терапевтический режим у женщин, больных диабетом, использующих систему Мирена.

Нерегулярные кровотечения могут маскировать определенные симптомы и признаки наличия полипов или рака эндометрия, в этих случаях следует рассмотреть вопрос о проведении диагностики.

Система Мирена не является методом первого выбора для женщин в постменопаузе с выраженной атрофией матки.

При одновременном применении системы Мирена с эстрогенами в составе заместительной гормональной терапии следует также учитывать данные по безопасности эстрогенов.

Медицинское обследование / консультация

Перед введением женщину следует проинформировать об эффективности, рисках (включая признаки рисков, которые описаны в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства) и побочные эффекты при применении системы Мирена. Следует провести физикальное обследование пациентки, в том числе органов малого таза, молочных желез, и цитологическое исследование цервикальной мазки, если мазок ни делали в течение трех последних месяцев. Следует исключить наличие беременности и заболеваний, передающихся половым путем, и при необходимости вылечить инфекционные заболевания половых путей. Следует определить расположение матки и размер полости матки. Важно разместить систему Мирена в зоне дна матки, чтобы обеспечить одинаковое влияние прогестерона на всю поверхность эндометрия, предотвратить экспульсии и достичь максимальной эффективности. Таким образом, следует тщательно соблюдать инструкции для введения системы (см раздел «Способ применения и дозы»). Поскольку техника введения этой системы отличается от техники введения других внутриматочных противозачаточных средств, следует обратить особое внимание на овладение техникой правильной установки системы. Введение и удаление системы могут вызвать короткое боль и кровотечение. Процедура может вызывать головокружение как вазовагальный реакцию или приступ у больных эпилепсией. Если ожидаются осложнения, связанные с введением и / или сильную боль, то следует рассмотреть установление системы с меньшим диаметром трубки для введения.

Женщина должна пройти повторный осмотр через 4-12 недель после введения системы, а в дальнейшем проходить осмотр раз в год или чаще по медицинским показаниям.

Систему Мирена нельзя использовать как посткоитальной контрацептив

В первые месяцы использования часто наблюдаются нерегулярные кровотечения / кровянистые выделения, поэтому перед введением системы Мирена рекомендуется исключить патологию эндометрия. Если женщина продолжает пользоваться системой Мирена как гормонозамещающей терапией, когда контрацепция уже не нужна, следует исключить патологию эндометрия в случае возникновения патологических кровотечений после назначения заместительной

терапии эстрогенами. Если нерегулярные кровотечения развились в течение длительного использования системы, следует также принять соответствующие диагностических мероприятий.

Олигоменорея и аменорея

Среди женщин репродуктивного возраста в 57% постепенно развивается олигоменорея, а в 16% - аменорея. Если у женщины через шесть недель после последней менструации не наступает новая менструация, следует исключить беременность, а также проверить расположение системы. Если не наблюдается других симптомов беременности, нет необходимости проводить повторный тест на беременность у женщин с аменореей.

В связи с выраженной местной действием левоноргестрела на эндометрий, последний не реагирует на эстрогены, и, таким образом, пролиферации эндометрия не происходит. Продолжительность и интенсивность менструального кровотечения сокращается. При сравнении женщин с различными вариантами менструального кровотечения не было обнаружено явной разницы между развитием фолликулов, между овуляцией или продукцией эстрадиола или прогестерона. В течение первых трех и шести месяцев использования системы интенсивность менструального кровотечения у женщин, у которых наблюдалась меноррагия, снизилась на 62-94% и на 71-95% соответственно. В результате сокращения менструального кровотечения повышается уровень гемоглобина.

Если местная терапия прогестагеном применяется в комбинации с терапией эстрогенами, у большинства женщин в течение первого года постепенно развивается аменорея. В течение первых трех месяцев использования системы нерегулярные менструальные кровотечения и кровянистые выделения были достаточно распространенным явлением.

Инфекционные заболевания органов таза

Трубка для введения системы предотвращает загрязнение системы микроорганизмами в процессе ввода, устройство для ввода также сконструирован для сведения к минимуму риска возникновения инфекционных заболеваний. Учитывая опыт применения внутриматочных систем, содержащих медь, установлено, что уровень развития инфекционных заболеваний органов малого таза высокий течение первого месяца применения, в дальнейшем он уменьшается. Риск развития воспаления органов таза является самым высоким в молодых женщин, также риск повышается, если женщина или ее партнер имеют нескольких половых партнеров. Инфекционные заболевания органов малого таза могут привести к серьезным последствиям, повлиять на репродуктивную функцию и повысить риск возникновения внематочной беременности. Как и при

проведении других гинекологических или хирургических манипуляций, возможно развитие тяжелых инфекций или сепсиса (включая сепсис, этиологическим фактором является стрептококк группы А), хотя достоверность данных осложнений является крайне малой.

Если у женщины наблюдается рецидив эндометрита или инфекционного заболевания органов малого таза, острое воспаление, не поддается лечению в течение нескольких дней, систему Мирена следует удалить (см. Раздел «Противопоказания»). Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что частота развития инфекционных заболеваний органов малого таза ниже среди пользователей системы Мирена, чем среди пациенток, получавших внутриматочные системы, содержащие медь.

Необходимо провести бактериологические исследования и наблюдать за пациенткой при наличии даже отдельных симптомов инфекционного заболевания.

Экспульсия

Система может самостоятельно выпасть из полости матки незаметно для женщины, что приводит к снижению контрацептивного действия. Симптомами частичной или полной экспульсии внутриматочной системы могут быть кровотечение и боль. Частичная экспульсия системы Мирена может снизить ее эффективность. Поскольку Мирена способствует уменьшению количества менструальных выделений, их усиление может быть признаком экспульсии.

Систему Мирена, что сместилась, следует удалить. Тогда же можно ввести новую систему. Женщину следует проконсультировать, как проверять наличие нитей системы Мирена.

Перфорация

В редких случаях, чаще всего при введении, внутриматочных контрацептивов может проникнуть в стенку или шейку матки или проткнут, хотя это может быть невыявленным течение некоторого времени. Система, расположенная за пределами матки, имеет пониженное контрацептивное действие и должно быть удалена. Может потребоваться хирургическое вмешательство.

В ходе проспективного сравнительного неинтервенционных когортного исследования у пользователей внутриматочных устройств (N = 61448 женщин) частота перфораций в течение 1-летнего периода наблюдений составила 1,3 (95% доверительный интервал: 1,1-1,6) на 1000 введений во всем когортном исследовании ; 1,4 (95% доверительный интервал: 1,1-1,8) на 1000 введения в группе ВМС Мирена и 1,1 (95% доверительный интервал: 0,7-1,6) на 1000

введения в когорте с внутриматочными устройствами , содержащих медь.

Данные исследований указывают на то, что в обоих случаях введение в период кормления грудью и введение в период до 36 недель после родов связаны с повышенным риском перфорации (см. Таблицу 2). Оба фактора риска не зависели от типа введенного внутриматочного устройства.

Таблица 2. Частота перфораций на 1000 введения в ходе когортного исследования в течение 1 года, разделена по наличию кормления грудью в период введения и время введения после родов.

Время введения	Кормление грудью в период введения	Отсутствие кормления грудью в период введения
≤ 36 недель после родов	5,6 (95% ДИ: 3,9-7,9; n = 6047 введений)	1,7 (95% ДИ: 0,8-3,1; n = 5927 введений)
> 36 недель после родов	1,6 (95% ДИ: 0,0-9,1; n = 608 введений)	0,7 (95% ДИ: 0,5-1,1; n = 41910 введений)

При удлинении периода наблюдения до 5 лет в подгруппе данного исследования (n = 39009 женщин, которые использовали ВМС Мирена или внутриматочные спирали, содержащие медь, для 73% этих женщин данные были доступны в течение всего периода наблюдения), частота перфораций, которая была обнаружена в любое время в течение 5-летнего периода, составила 2,0 (95% ДИ: 1,6-2,5) на 1000 введений. Введение в период кормления грудью и в период до 36 недель после родов были подтверждены как факторы риска также в подгруппе наблюдения в течение 5 лет.

Риск перфорации может повышаться у женщин с фиксированным загибом матки

Следует провести повторное обследование после введения согласно информации, изложенной в подразделе «Медицинское обследование / консультация», которое может быть адаптировано по клиническим показаниям у женщин с факторами риска перфорации.

Рак молочной железы

Метаанализ данных 54 эпидемиологических исследований свидетельствуют о незначительном усилении относительного риска ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), преимущественно препараты, содержащие комбинацию эстрогена и прогестгена. Риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин в возрасте до 40 лет, количество случаев этого заболевания среди лиц, применяющих КОК, является небольшой по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Вероятно, что риск возникновения рака молочной железы у лиц, принимающих пероральные контрацептивы с содержанием только прогестгена, подобен таковому у лиц, применяющих КОК. Однако выводы относительно прогестогенных препаратов исходят из данных, полученных в гораздо меньших популяциях женщин, и поэтому менее убедительными, чем данные по КОК. Эти исследования не предоставляют подтверждений наличия причинно-следственной связи. Отмечено увеличение риска может быть обусловлено ранней диагностикой рака молочной железы у пользователей пероральных контрацептивов, биологическим действием таких контрацептивов или комбинацией этих двух факторов. Рак молочной железы, диагностированный у женщин, которые когда-либо применяли КОК, имеет тенденцию быть менее клинически выраженным по сравнению с раком молочной железы у женщин, которые никогда не применяли КОК.

Риск рака молочной железы увеличивается у женщин в менопаузе, которые применяют системную заместительную гормональную терапию (таблетки или препараты, которые наносятся на кожу). Риск выше у женщин, применяющих комбинацию эстрогена и прогестгена, чем у тех, кто принимает только препараты эстрогенов. Необходимо также тщательно ознакомиться с информацией о препарате с содержанием эстрогена, который применяется в терапии.

Внематочная беременность

Возможность внематочной беременности следует рассмотреть в случае появления болей в нижней части брюшной полости, особенно при отсутствии менструаций или если кровотечения появляются у женщины, у которой была аменорея. Женщины с предыдущими внематочной беременностями, хирургическими операциями на трубах или инфекционными заболеваниями органов малого таза в анамнезе относятся к группе повышенного риска внематочной беременности.

Абсолютный риск внематочной беременности у женщин, применяющих систему Мирена, ниже, поскольку общая вероятность беременности ниже у женщин, использующих систему Мирена, чем у женщин, не применяющих ни одного метода контрацепции. В ходе проспективного неинтервенционных когортного исследования с периодом наблюдения в течение 1 года частота беременностей у женщин, применяющих ВМС Мирена, составила 0,02%. В ходе клинических исследований абсолютная частота внематочной беременности у женщин, применяющих ВМС Мирена составляла примерно 0,1% в год. Этот показатель ниже, чем показатель у женщин, не пользующихся контрацептивами вообще (0,3-0,5% в год). Однако если женщина с установленной системой Мирена беременеет, относительный риск внематочной беременности повышен.

Отсутствуют нити

Если при осмотре нити удаления визуально отсутствуют в шейке матки, следует исключить беременность. Нити, возможно, вошли в матку или шейку матки и могут снова появиться во время следующей менструации. Если беременность была исключена, нити можно удалить из цервикального канала соответствующим инструментом. Если найти нити не удастся, следует рассмотреть возможность перфорации или экспульсии. Чтобы убедиться в правильном расположении системы, можно использовать ультразвуковую диагностику. Если возможности провести ультразвуковое обследование нет или ультразвуковое обследование не дало желаемых результатов, для определения размещения системы Мирена можно воспользоваться рентгенологическим исследованием.

Кисты яичников

Так что контрацептивный эффект системы Мирена главным образом связан с местным действием прогестина, у женщин репродуктивного возраста обычно хранятся овуляторные циклы. Иногда атрезия фолликула задерживается, и развитие фолликула может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически нельзя отличить от кист яичника. Кисты яичников были диагностированы примерно у 7% женщин, которые пользовались системой Мирена. Большинство таких фолликулов бессимптомные, хотя некоторые могут

сопровождаться тазовыми болями или диспареунией.

В большинстве случаев кисты яичников исчезают спонтанно в течение 2-3 месяцев наблюдения. Если этого не произошло, рекомендуется регулярно проводить ультразвуковые обследования или другие диагностические / терапевтические процедуры. В редких случаях может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве.

Психические расстройства

На фоне применения гормональных контрацептивов могут возникать подавленное настроение и депрессия (см. Раздел «Побочные реакции»). Депрессия может быть серьезным состоянием и является фактором риска суицидального поведения и самоубийства. Женщинам следует посоветовать обратиться к врачу при изменениях настроения и появлении симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала приема.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не проводились.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Применение системы Мирена противопоказано в период беременности или при подозрении на беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Если женщина забеременела при установленной системе Мирена, рекомендуется удалить систему, поскольку любой внутриматочных контрацептивов, что останется в матке во время беременности, увеличивает риск выкидыша и преждевременных родов. Удаление системы Мирена может привести к спонтанному аборту. Если внутриматочную систему осторожно удалить невозможно, следует рассмотреть вопрос о прерывании беременности. Если женщина желает сохранить беременность и не имеет возможности удалить систему, ее следует проинформировать о риске для ребенка и возможные последствия преждевременных родов. Течение такой беременности требует тщательного наблюдения. Следует исключить внематочную беременность. Врач должен посоветовать женщине информировать его обо всех симптомах, которые могут быть связаны с осложнениями беременности, например судорожный боль в брюшной полости с повышением температуры.

Нельзя полностью исключить вирилизацию вследствие локального воздействия гормона. Благодаря высокой контрацептивной эффективности клинический опыт результатов беременностей с системой Мирена ограничен. Однако на данный момент не было выявлено врожденных пороков у детей вследствие использования матерями системы Мирена в случаях, когда беременность продолжалась при установленной системе Мирена.

Лактация

Суточная доза и концентрация левоноргестрела в плазме крови ниже при применении системы Мирена, чем при многих других методах гормональной контрацепции, однако левоноргестрел было обнаружено в грудном молоке. Около 0,1% дозы левоноргестрела попадает в организм младенца во время грудного вскармливания. Гормональные контрацептивы не рекомендуется применять как средства первого выбора при лактации, но препараты с содержанием только прогестагена являются препаратами выбора после негормональных методов. Не было выявлено вредного влияния на рост и развитие ребенка при применении системы через шесть недель после родов. Методы с использованием только прогестагенов продемонстрировали отсутствие влияния на количество или качество грудного молока.

Фертильность

После удаления Мирены фертильность женщины восстанавливается.

Способ применения и дозы

Система Мирена вводится в полость матки и действует эффективно в течение 5 лет.

Рекомендуется, чтобы система Мирена вводил только врач, имеющий опыт введения системы и / или прошел обучение по введению системы.

Применение с целью контрацепции

Женщинам репродуктивного возраста систему Мирена можно вводить в полость матки в течение 7 дней от начала менструации. Провести замену системы Мирена на новую систему можно в любой день менструального цикла. Систему можно вводить сразу после аборта.

Послеродовое введение следует отложить до полной инволюции матки, но не ранее, чем через 6 недель после родов. Если инволюция наступает медленно, целесообразно рассмотреть вопрос о введении системы через 12 недель после родов. В случае затруднений при введении системы и / или необычного боли или

кровотечения во время или после введения следует немедленно провести физикальное обследование и УЗИ с целью исключения перфорации. Проведение только физикального обследования (проверка нитей) может быть недостаточным для исключения частичной перфорации.

Систему Мирена нельзя использовать как посткоитальный контрацептив. При применении с целью контрацепции система Мирена должна быть удалена через пять лет. Если женщина желает использовать тот же метод контрацепции, тогда же можно ввести новую систему.

Если пациентка не желает забеременеть, женщине репродуктивного возраста следует проводить удаление системы в течение семи дней от начала менструации, если менструальный цикл сохранен. Если систему удалить среди менструального цикла или если у женщины отсутствуют регулярные менструальные кровотечения и если за неделю до удаления женщина имела половые отношения, она рискует забеременеть. Для обеспечения постоянного / непрерывного контрацептивного эффекта следует немедленно установить новую систему или начать использовать альтернативный метод контрацепции.

Применение у меноррагии, гиперменорее и дисменореи

Система Мирена вводится в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Провести замену системы Мирена на новую систему можно в любое время менструального цикла.

Использование системы Мирена с целью защиты эндометрия во время заместительной терапии эстрогенами.

Для женщин, которые применяют систему Мирена в составе заместительной гормональной терапии, возможно ее использование в комбинации с пероральными или трансдермальными препаратами, содержащими эстрогены. Поскольку кровянистые выделения в течение первых месяцев лечения является распространенным явлением, перед введением системы Мирена необходимо взять соскоб из полости матки с целью оценки состояния эндометрия. Если женщина продолжает использовать систему Мирена как часть заместительной терапии гормонами, когда больше нет необходимости в контрацепции, соскоб эндометрия следует брать только в случае возникновения кровотечения после начала терапии эстрогенами или в случае ее возникновения позже в процессе терапии. Мирену можно вводить женщинам с аменореей в любой день или в последние дни менструации или кровотечения отмены.

Во время лечения меноррагии и во время локального лечения прогестагенов в комбинации с эстрогензамисной терапией система Мирена в течение 5 лет

выделяет достаточное количество левоноргестрела для предотвращения пролиферации эндометрия. При замене системы Мирена на новую ее можно одразу вводить в полость матки.

Систему Мирена следует удалять осторожно, потянув за нитки хирургическим пинцетом. Если нити незаметны, а система находится в полости матки, ее можно вынуть с помощью подходящего инструмента. Для этого может потребоваться провести расширение цервикального канала или принять другие меры. Введение или удаление системы может сопровождаться кратковременным болью и кровотечением. Процедура может спровоцировать вазовагальную реакцию или приступ у женщин, больных эпилепсией.

После удаления системы Мирена следует проверить и убедиться, что она удалена полностью. Во время сложных удалений были зарегистрированы единичные случаи, когда цилиндр с гормоном проходил по горизонтальным плечикам, скрывая их внутри. Это не требует дальнейшего вмешательства если было установлено, что удалена вся система. Узелки горизонтальных плечиков обычно не допускают полного отделения цилиндра от Т-образного корпуса.

При правильном введении системы Мирена согласно инструкции вероятность беременности составляет примерно 0,2% в год в течение 5 лет кумулятивная вероятность беременности составляет примерно 0,7%. Вероятность беременности может расти при экспульсии (выхода) системы или перфорации матки.

Инструкции по вводу внутриматочной системы с левоноргестрел Мирена (20 мкг / 24 ч)

Подготовка пациентки перед введением системы

- Провести гинекологическое обследование женщины, чтобы установить размер и положение матки, выявить, нет ли у пациентки острых инфекционных заболеваний половых органов или других противопоказаний для использования системы Мирена, а также с целью исключения беременности.
- Установить вагинальное зеркало так, чтобы видеть шейку матки, и тщательно обработать шейку матки и влагалище соответствующим антисептическим раствором.
- При необходимости можно воспользоваться помощью ассистента.
- Захватить верхнюю губу шейки матки зажимом. При загибе матки захватить нижнюю губу шейки матки зажимом. Как показывает практика, цервикальный канал распрямляется, если слегка потянуть зажимом. В течение процедуры ввода зажим остается на месте, чтобы поддерживать

легкий натяжение шейки матки против силы толкания при вводе.

Осторожно перемещают зонд по полости матки до дна, чтобы определить направление цервикального канала и глубину полости матки (по результатам зондирования) и чтобы исключить наличие патологий матки (например маточной перегородки, фибром подслизистой оболочки) или наличие неудаленного внутриматочного контрацептива. Если цервикальный канал слишком узкий, рекомендуется провести расширение канала, при этом можно применить анальгетики или провести парацервикальной блокаду.

Введение

1. Сначала полностью открыть стерильную упаковку. После этого использовать стерильное оборудование и перчатки.

2. Толкать ползун вперед в направлении стрелки в дальнейшее положение для зарядки системы Мирена в трубку для ввода.

ВАЖНО! Не надо тянуть ползун вниз, поскольку это может привести к преждевременному высвобождению системы Мирена. После высвобождения систему нельзя зарядить в устройство повторно.

3. Держать ползун в дальнем положении и установить верхний край фланца в соответствии с глубины матки, определенной с помощью зонда.

4. Держа ползун в дальнем положении, продвигать устройство для введения через цервикальный канал в матку, пока фланец не окажется на расстоянии 1,5-2 см от шейки матки.

ВАЖНО! Не нужно толкать устройство для ввода слишком сильно. В случае необходимости расширить цервикальный канал.

5. Крепко держать устройство для ввода и тянуть ползун до метки для того, чтобы раскрыть горизонтальные плечики системы Мирена. Для полного раскрытия необходимо подождать 5-10 секунд.

6. Продвигать устройство для ввода осторожно ко дну матки, пока фланец не коснется шейки матки. Теперь система Мирена находится в положении у дна матки.

7. Крепко удерживая устройство для ввода в одном положении, снять его из системы Мирена, отведя ползун полностью вниз. Осторожно вывести устройство для ввода из матки, держа ползун в дальнем положении. Обрезать нити, оставив снаружи шейки матки примерно по 2-3 см.

ВАЖНО! При подозрении на то, что система установлена в неправильном положении, следует проверить ее расположения (например, с помощью ультразвукового исследования). Удалить систему, если она неправильно расположена в полости матки.

Изъятую систему нельзя устанавливать во второй раз.

Удаление / замена

Систему Мирена можно удалить, потянув зажимом за нитки.

Можно установить новую систему Мирена сразу после удаления старой.

Дети

Препарат не показан для применения до наступления менархе.

Передозировка

Невозможно.

Побочные реакции

Субъективные побочные эффекты могут возникать в первые месяцы после введения системы, обычно они ослабевают со временем. Дополнительно к побочным реакциям, указанных в разделе «Особенности применения», у женщин, которые применяли систему Мирена, наблюдались нижеуказанные побочные реакции.

Очень частые побочные реакции (которые наблюдались в более чем 10% женщин) включают маточные / вагинальные кровотечения (в том числе кровянистые выделения), олигоменорею, аменорею, незначительное увеличение фолликулов.

У женщин репродуктивного возраста количество дней кровянистых выделений в месяц снижается постепенно с девяти до четырех дней в течение первых шести месяцев применения. После первого месяца применения у 20% женщин отмечаются длительные кровотечения (более восьми дней). У многих женщин после этого продолжительность менструаций сокращается, и через три месяца применения длительные кровотечения наблюдались только у 3% женщин. В ходе клинических исследований у 17% женщин в течение первого года применения системы наблюдалась аменорея продолжительностью не менее трех месяцев.

При применении системы Мирена как местной прогестогенов терапии в сочетании с заместительной терапией эстрогенами у большинства женщин наблюдается кровянистые выделения и нерегулярные кровотечения в течение первых месяцев лечения. Кровотечения и кровянистые выделения постепенно уменьшаются и почти у 40% женщин вовсе прекращаются в течение последних трех месяцев первого года применения системы. У женщин в перименопаузе нарушение менструальных кровотечений наблюдается чаще, чем у женщин в постменопаузе.

Частота выявления доброкачественных кист яичника зависит от метода диагностики, который применяется. У 7% женщин, которые применяли систему, были диагностированы доброкачественные кисты яичника как побочная реакция. В большинстве случаев увеличение фолликулов бессимптомное и исчезает спонтанно в течение трех месяцев.

В таблице 3 представлены обобщенные данные по побочным реакциям по классам систем органов MedDRA. Их частота базируется на данных клинических исследований.

Таблица 3. Побочные реакции

Органы и системы	очень часто ($\geq 1 / 10$)	Часто $\geq 1/100, < 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000, < 1/100$	одиночные $\geq 1 / 10000,$ $< 1/1000$
Со стороны психики		Подавленное настроение / депрессия, нервозность, снижение либидо		
Со стороны нервной системы		Головная боль	мигрень	
Со стороны пищеварительного тракта		Боль в животе, тошнота	вздутие живота	

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне	Алопеция, гирсутизм, зуд, экзема, хлоазма / гиперпигментация кожи	Сыпь, крапивница
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Боль в спине		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Доброкачественные кисты яичников, маточные / вагинальные кровотечения, в том числе кровянистые выделения, олигоменорея, аменорея	Боль в области малого таза, дисменорея, выделения из половых органов, вульвовагинит, нагрубание молочных желез, боль в молочных железах, экспульсия ВМС	Перфорация стенки матки *, воспалительные заболевания органов таза, эндометрит, цервицит / цитологический мазок в норме, класс ИИ	
Общие нарушения и осложнения в месте введения			отек	
Обследование		Увеличение массы тела		

Для описания конкретной побочной реакции и связанных состояний использовались наиболее приемлемые сроки MedDRA.

* Эта частота базируется на данных проспективного неинтервенционных когортного исследования, которое показало, что кормление грудью на момент установки системы и установка системы до 36 недель после родов являются независимыми факторами риска перфорации (см. Раздел «Особенности применения»). Частота перфораций составляла «редко» в ходе клинических исследований с применением ВМС Мирена, которые исключали женщин, кормивших грудью.

Инфекции. Были сообщения о случаях сепсиса (включая сепсис, этиологическим фактором является стрептококк группы А) после введения внутриматочных контрацептивов (см. Раздел «Особенности применения»).

Беременность, послеродовой и перинатальный период. Если женщина с установленной внутриматочной системой забеременела, существует повышенный относительный риск внематочной беременности (см. Раздел «Особенности применения»).

Репродуктивная система и молочные железы. О случаях рака молочной железы также сообщалось в связи с применением ВМС (частота неизвестна; см. Раздел «Особенности применения»).

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Сообщение о нежелательных побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза / риск применения препарата. Медицинские работники должны сообщать о любых нежелательных побочных реакций.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° С в защищенном от влаги и прямых солнечных лучей месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Производитель

Таблетки, № 10×2 в блистерах в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Байер Оу, Финляндия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).