

Состав и форма выпуска

Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) представляет собой Т-образную левоноргестрел-высвобождающую конструкцию, помещенную в трубку проводника (компоненты проводника: трубка для введения, поршень, указательное кольцо, рукоятка и бегунок). ВМС состоит из белой или почти белой гормонально-эластомерной сердцевины, помещенной на Т-образном корпусе и покрытой непрозрачной мембраной, регулирующей высвобождение левоноргестрела (20 мкг/24 ч). Т-образный корпус снабжен петлей на одном конце и двумя плечами на другом; к петле прикреплены коричневые нити для удаления системы. Т-образная конструкция содержит сульфат бария, что делает ее видимой при рентгеновском обследовании. ВМС свободна от видимых примесей.

1 ВМС содержит активное вещество левоноргестрел (микронизированный) 52 мг.

Вспомогательные вещества: сердцевина из полидиметилсилоксанового эластомера; мембрана из полидиметилсилоксанового эластомера, содержащая кремния диоксид коллоидный безводный 30-40% масс.

Другие компоненты: Т-образный корпус из полиэтилена, содержащий сульфат бария 20-24% масс., тонкая нить из полиэтилена коричневого цвета, окрашенная оксидом железа черным $\leq 1\%$ масс.

Устройство доставки: проводник - 1 шт.

Фармакологическое действие

ВМС Мирена, высвобождающая левоноргестрел, оказывает главным образом местное гестагенное действие. Гестаген (левоноргестрел) высвобождается непосредственно в полость матки, что позволяет применять его в крайне низкой суточной дозе. Высокие концентрации левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывая сильное антипролиферативное действие. При применении ВМС Мирена® наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. Увеличение вязкости секрета шейки матки предупреждает проникновение сперматозоидов в полость матки, вследствие уменьшения подвижности сперматозоидов и изменений в эндометрии снижается вероятность оплодотворения яйцеклетки. У некоторых женщин происходит угнетение овуляции.

Предшествующее применение ВМС Мирена® не оказывает влияния на репродуктивную функцию. Приблизительно у 80% женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 месяцев после удаления ВМС.

В первые месяцы применения ВМС Мирена[®], вследствие процесса угнетения пролиферации эндометрия, может наблюдаться первоначальное усиление \\\\"мажущих\\\\" кровянистых выделений из влагалища. Вслед за этим выраженное подавление пролиферации эндометрия ведет к уменьшению продолжительности и объема менструальных кровотечений у женщин, применяющих ВМС Мирена[®]. Скудные кровотечения часто трансформируются в олиго- или аменорею. При этом функция яичников и концентрация эстрадиола в плазме крови остаются нормальными.

ВМС Мирена[®] может применяться для лечения идиопатической меноррагии, т.е. меноррагии при отсутствии гиперпластических процессов в эндометрии (рак эндометрия, метастатические поражения матки, субмукозный или крупный интерстициальный миоматозный узел, приводящий к деформации полости матки, аденомиоз), эндометрита, экстрагенитальных заболеваний и состояний, сопровождающихся выраженной гипокоагуляцией (например, болезнь Виллебранда, тяжелая тромбоцитопения), симптомами которых является меноррагия. Через 3 месяца применения ВМС Мирена[®] менструальная кровопотеря у женщин с меноррагией снижается на 62-94% и на 71-95% через 6 месяцев применения. При применении ВМС Мирена[®] в течение 2 лет эффективность применения препарата (снижение менструальной кровопотери) сопоставима с хирургическими методами лечения (абляция или резекция эндометрия). Менее благоприятный ответ на лечение возможен при меноррагиях, обусловленных субмукозной миомой матки. Уменьшение менструальных кровопотерь снижает риск железодефицитной анемии. ВМС Мирена[®] уменьшает выраженность симптомов дисменореи.

Эффективность ВМС Мирена[®] в предупреждении гиперплазии эндометрия во время постоянной терапии эстрогенами была одинаково высокой как при пероральном, так и при чрескожном применении эстрогена.

Фармакокинетика

Активное вещество ВМС Мирена[®] левоноргестрел высвобождается непосредственно в полость матки. Рассчитанная скорость высвобождения *in vivo* в различные временные точки представлена в таблице 1.

Таблица 1. Рассчитанная скорость высвобождения *in vivo* для ВМС Мирена

Время	Рассчитанная скорость высвобождения <i>in vivo</i> (мкг/24 ч)
Исходный этап	20
Через 1 год после введения	18

Через 5 лет после введения	10
Среднее значение в течение 5 лет	15

Всасывание

После введения ВМС Мирена® левоноргестрел начинает немедленно высвобождаться в полость матки, о чем свидетельствуют данные измерений его концентрации в плазме крови. Системная биодоступность высвобожденного левоноргестрела составляет более 90%.

После введения ВМС Мирена® левоноргестрел обнаруживается в плазме крови через 1 ч. C_{max} составляет 414 пг/мл и достигается в течение 2 недель после введения. В соответствии со снижающейся скоростью высвобождения медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови у женщин репродуктивного возраста с массой тела выше 55 кг уменьшается с 206 пг/мл (25-й-75-й перцентили: 151 пг/мл-264 пг/мл), определяемых через 6 месяцев, до 194 пг/мл (146 пг/мл-266 пг/мл) через 12 месяцев и до 131 пг/мл (113 пг/мл-161 пг/мл) через 60 месяцев.

Высокая местная экспозиция препарата в полости матки, необходимая для местного воздействия ВМС Мирена® на эндометрий, обеспечивает высокий градиент концентрации в направлении от эндометрия к миометрию (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в миометрии более чем в 100 раз) и низкие концентрации левоноргестрела в плазме крови (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в плазме крови более чем в 1000 раз).

У женщин в постменопаузе, применяющих ВМС Мирена® одновременно с применением эстрогенов, медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови уменьшается с 257 пг/мл (25-й-75-й перцентили: 186 пг/мл-326 пг/мл), определяемых через 12 месяцев, до 149 пг/мл (122 пг/мл-180 пг/мл) через 60 месяцев. При применении ВМС Мирена® одновременно с пероральным приемом эстрогенов концентрация левоноргестрела в плазме крови, определяемая через 12 месяцев, увеличивается примерно до 478 пг/мл (25-й-75-й перцентили: 341 пг/мл-655 пг/мл), что обусловлено индукцией синтеза ГСПГ.

Распределение

Левоноргестрел неспецифически связывается с альбумином плазмы крови и специфически - с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Менее 2% циркулирующего левоноргестрела присутствует в виде свободного стероида.

Левоноргестрел связывается с ГСПГ с высокой аффинностью. В этой связи изменение концентрации ГСПГ в плазме крови влечет за собой повышение (при более высокой концентрации ГСПГ) или снижение (при более низкой концентрации ГСПГ) общей концентрации левоноргестрела в плазме крови. Концентрация ГСПГ снижается в среднем приблизительно на 20-30% в течение 1 месяца после введения ВМС Мирена®, остается на этом уровне в течение первого года применения и незначительно повышается

впоследствии. Средний кажущийся V_d левоноргестрела составляет около 106 л.

Было показано, что масса тела и концентрация ГСПГ в плазме крови влияют на системную концентрацию левоноргестрела, т.е. при низкой массе тела и/или высокой концентрации ГСПГ концентрация левоноргестрела выше. У женщин репродуктивного возраста с низкой массой тела (37-55 кг) медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови примерно в 1.5 раза выше.

Метаболизм

Левоноргестрел в значительной степени метаболизируется. Наиболее важными путями метаболизма являются восстановление $\Delta 4$ -3-оксо-группы и гидроксирование в позициях 2α , 1β и 16β с последующим конъюгированием. CYP3A4 является основным ферментом, участвующим в окислительном метаболизме левоноргестрела. Доступные данные *in vitro* позволяют предположить небольшую значимость реакций CYP-опосредованной биотрансформации для левоноргестрела в сравнении с восстановлением и конъюгированием.

Выведение

Общий клиренс левоноргестрела из плазмы крови составляет примерно 1 мл/мин/кг. В неизмененном виде левоноргестрел выводится лишь в следовых количествах. Метаболиты выводятся через кишечник и почками с коэффициентом экскреции, равным приблизительно 1.77. $T_{1/2}$ в терминальной фазе, представленной, главным образом, метаболитами, составляет около суток.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика левоноргестрела зависит от концентрации ГСПГ, на которую, в свою очередь, оказывает влияние концентрация эстрогенов и андрогенов. Снижение концентрации ГСПГ приводит к снижению общей концентрации левоноргестрела в плазме крови, что указывает на нелинейность фармакокинетики левоноргестрела в зависимости от времени. С учетом преимущественно местного действия ВМС Мирена[®], влияние изменений системных концентраций левоноргестрела на эффективность ВМС Мирена[®] маловероятно.

Показания препарата Мирена

- контрацепция;
- идиопатическая меноррагия;
- профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенами.

Режим дозирования

ВМС Мирена[®] вводят в полость матки. Эффективность сохраняется в течение 5 лет.

Скорость высвобождения левоноргестрела *in vivo* в начале применения составляет приблизительно 20 мкг/сут и снижается приблизительно до 18 мкг/сут через год и приблизительно до 10 мкг/сут через 5 лет. Средняя скорость высвобождения левоноргестрела — приблизительно 15 мкг/сут на протяжении до 5 лет.

ВМС Мирена® можно применять у женщин, получающих пероральные или трансдермальными препараты для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), содержащие только эстроген.

При правильной установке ВМС Мирена®, проведенной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет приблизительно 0.2%. Кумулятивный показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение 5 лет, составляет 0.7%.

Инструкции по применению ВМС Мирена®

ВМС Мирена® поставляется в стерильной упаковке, которую вскрывают только непосредственно перед установкой ВМС. Необходимо соблюдать правила асептики при обращении со вскрытой системой. Если стерильность упаковки кажется нарушенной, ВМС следует уничтожить как медицинские отходы. Так же следует обращаться и с удаленной из матки ВМС, поскольку она содержит остатки гормона.

Установка, удаление и замена ВМС

Рекомендуется, чтобы ВМС Мирена® устанавливал только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры.

Перед установкой ВМС Мирена® женщину следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах ВМС. Следует провести общее и гинекологическое обследование, включающее обследование органов малого таза и молочных желез. При необходимости по решению врача следует провести исследование мазка из шейки матки. Следует исключить беременность и заболевания, передаваемые половым путем, а воспалительные заболевания органов малого таза должны быть полностью излечены. Определяют положение матки и размеры ее полости. При необходимости визуализации матки перед введением ВМС Мирена® следует провести УЗИ органов малого таза. После гинекологического исследования во влагалище вводят влагалищное зеркало и обрабатывают шейку матки раствором антисептика. Затем через тонкую гибкую пластиковую трубку в матку вводят ВМС Мирена®. Особенно важно правильное расположение ВМС Мирена® в дне матки, что обеспечивает равномерное воздействие гестагена на эндометрий, предупреждает экспульсию ВМС и создает условия для ее максимальной эффективности. Поэтому следует тщательно выполнять требования инструкции по установке ВМС Мирена®. Поскольку техника установки в матку разных ВМС различна, особое внимание следует обратить на отработку правильной техники установки конкретной системы. Женщина может чувствовать введение системы, но оно не должно вызывать у нее сильной боли. Перед введением, если потребуется, можно применить парацервикальную блокаду и/или анальгетики.

В некоторых случаях у пациенток может быть стеноз цервикального канала. Не следует применять избыточное усилие при введении ВМС Мирена® таким пациенткам.

Иногда после введения ВМС отмечаются боль, головокружение, потоотделение и бледность кожных покровов. Женщинам рекомендуется отдохнуть в течение некоторого времени после введения ВМС Мирена®. Если после получасового пребывания в спокойном положении эти явления не проходят, возможно, что ВМС неправильно расположена. Должно быть проведено гинекологическое обследование; при необходимости систему удаляют. У некоторых женщин применение ВМС Мирена® вызывает кожные аллергические реакции.

Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний.

У женщин репродуктивного возраста ВМС Мирена® следует устанавливать в полость матки в течение 7 дней от начала менструации.

ВМС Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно *после аборта в I триместре беременности* при условии отсутствия воспалительных заболеваний половых органов.

Применение ВМС рекомендуется для женщин, имеющих в анамнезе хотя бы одни роды. Установку ВМС Мирена® *в послеродовом периоде* следует проводить только после полной инволюции матки, но не ранее, чем через 6 недель после родов. При продолжительной субинволюции необходимо исключить послеродовой эндометрит и отложить решение о введении ВМС Мирена® до завершения инволюции. В случае затруднений при установке ВМС и/или очень сильной боли или кровотечения в течение или после процедуры следует принять во внимание возможность перфорации и принять соответствующие меры, такие как физикальное обследование и УЗИ.

Для профилактики гиперплазии эндометрия при проведении ЗГТ препаратами, содержащими только эстроген, у женщин с аменореей ВМС Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установку производят в последние дни менструального кровотечения или кровотечения \\\\"отмены\\\".

Удаляют ВМС Мирена® путем осторожного вытягивания за нити, захваченные щипцами. Если нити не видны, а система находится в полости матки, она может быть удалена с помощью тракционного крючка для извлечения ВМС. При этом может потребоваться расширение канала шейки матки.

Систему следует удалить через 5 лет после установки. Если женщина хочет продолжать применение того же метода, новая система может быть установлена сразу после удаления предыдущей.

В случае необходимости дальнейшей контрацепции у женщин репродуктивного возраста удаление ВМС следует выполнить в течение 7 дней после начала менструации при условии, что у женщины регулярные менструации. Если система удаляется в другое время цикла, или у женщины нерегулярные менструации, и в течение предшествующей недели был половой контакт, женщина подвергается риску забеременеть. Для обеспечения

непрерывной контрацепции новая ВМС должна быть введена незамедлительно после удаления предыдущей ВМС, или должен быть инициирован альтернативный метод контрацепции.

Установка и удаление ВМС могут сопровождаться определенными болевыми ощущениями и кровотечением. Процедура может вызвать обморок вследствие вазовагальной реакции, брадикардию или судорожный приступ у пациенток с эпилепсией, особенно при наличии предрасположенности к данным состояниям или в случае стеноза цервикального канала.

После удаления ВМС Мирена® следует проверить систему на предмет целостности. При трудностях с удалением ВМС отмечались единичные случаи соскальзывания гормонально-эластомерной сердцевины на горизонтальные плечи Т-образного корпуса, в результате чего они скрывались внутри сердцевины. Как только целостность ВМС подтверждена, дополнительного вмешательства данная ситуация не требует. Ограничители на горизонтальных плечах обычно предупреждают полное отделение сердцевины от Т-образного корпуса.

Дополнительная информация для некоторых групп пациенток

Дети и подростки: ВМС Мирена® показана только после наступления менархе (установления менструального цикла).

Пациентки пожилого возраста: ВМС Мирена® не изучалась у женщин в возрасте старше 65 лет, поэтому применение ВМС Мирена® не рекомендуется для данной категории пациенток.

ВМС Мирена® не относится к препаратам первого выбора для женщин в постменопаузном периоде с выраженной атрофией матки.

Пациентки с нарушениями функции печени: ВМС Мирена® противопоказана женщинам с острыми заболеваниями или опухолями печени.

Пациентки с нарушениями функции почек: ВМС Мирена® не изучалась у пациенток с нарушениями функции почек.

Инструкция по введению ВМС

Устанавливается только врачом с использованием стерильных инструментов.

ВМС Мирена® поставляется вместе с проводником в стерильной упаковке, которую нельзя вскрывать до установки.

Не подвергать повторной стерилизации. Только для однократного применения. Не использовать ВМС Мирена®, если внутренняя упаковка повреждена или открыта. Не устанавливать ВМС Мирена® по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Перед установкой следует ознакомиться с информацией по применению ВМС Мирена®.

Подготовка к введению

- Провести гинекологическое обследование для установления размера и положения матки и для исключения любых признаков острых воспалительных заболеваний

половых органов, беременности или других гинекологических противопоказаний для установки ВМС Мирена®.

- Следует визуализировать шейку матки с помощью зеркал и полностью обработать шейку матки и влагалище раствором антисептика.
- При необходимости следует воспользоваться помощью ассистента.
- Следует захватить переднюю губу шейки матки щипцами. Осторожной тракцией щипцами выпрямить цервикальный канал. Щипцы должны находиться в этом положении в течение всего времени введения ВМС Мирена® для обеспечения осторожной тракции шейки матки навстречу вводимому инструменту.
- Осторожно продвигая маточный зонд через полость ко дну матки, следует определить направление цервикального канала и глубину полости матки (расстояние от наружного зева до дна матки), исключить перегородки в полости матки, синехии и подслизистую фиброму. В случае если цервикальный канал слишком узкий, рекомендуется расширение канала и возможно применение обезболивающих препаратов/парацервикальной блокады.

Введение

1. Вскрыть стерильную упаковку. После этого все манипуляции следует проводить с использованием стерильных инструментов и в стерильных перчатках.

2. Отодвинуть бегунок вперед в самое дальнее положение для того, чтобы втянуть ВМС внутрь трубки-проводника.

Не следует перемещать бегунок по направлению вниз, т.к. это может привести к преждевременному высвобождению ВМС Мирена®. Если это произойдет, систему будет невозможно вновь поместить внутрь проводника.

3. Удерживая бегунок в самом дальнем положении, установить верхний край указательного кольца в соответствии с измеренным зондом расстоянием от наружного зева до дна матки.

4. Продолжая удерживать бегунок в самом дальнем положении, следует продвигать проводник осторожно через цервикальный канал в матку до тех пор, пока указательное кольцо не окажется на расстоянии около 1.5-2 см от шейки матки.

Не следует продвигать проводник с усилием. При необходимости следует расширить цервикальный канал.

5. Держа проводник неподвижно, отодвинуть бегунок до метки для раскрытия горизонтальных плечиков ВМС Мирена®. Следует подождать 5-10 сек, пока горизонтальные плечики полностью не раскроются.

6. Осторожно продвигать проводник внутрь до тех пор, пока указательное кольцо не соприкоснется с шейкой матки. ВМС Мирена® должна находиться в дне матки.

7. Удерживая проводник в том же положении, высвободить ВМС Мирена®, передвинув бегунок максимально вниз. Удерживая бегунок в том же положении, осторожно удалить проводник, потянув за него. Отрезать нити таким образом, чтобы их длина составляла 2-3 см от наружного зева матки.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ. Если у врача есть сомнения, что система установлена правильно, следует проверить положение ВМС Мирена[®], например, с помощью УЗИ или, если необходимо, удалить систему и ввести новую, стерильную систему. Следует удалить систему, если она не полностью находится в полости матки. Удаленная система не должна повторно использоваться.

Удаление/замена ВМС Мирена[®]

Перед удалением/заменой ВМС Мирена[®] следует ознакомиться с инструкцией по применению ВМС Мирена[®].

ВМС Мирена[®] удаляют путем осторожного вытягивания за нити, захваченные щипцами.

Новая ВМС Мирена[®] может быть установлена сразу же после удаления предыдущей.

Побочное действие

У большинства женщин после установки ВМС Мирена[®] происходит изменение характера циклических кровотечений. В течение первых 90 дней применения ВМС Мирена[®] увеличение продолжительности кровотечений отмечают 22% женщин, а нерегулярные кровотечения отмечаются у 67% женщин, частота этих явлений снижается соответственно до 3% и 19% к концу первого года ее применения. Одновременно аменорея развивается у 0%, а редкие кровотечения - у 11% пациенток в течение первых 90 дней применения. К концу первого года применения частота этих явлений увеличивается до 16% и 57% соответственно.

При применении ВМС Мирена[®] в комбинации с продолжительной ЗГТ эстрогенами у большинства женщин в течение первого года применения циклические кровотечения постепенно прекращаются.

Ниже приведены данные по частоте возникновения нежелательных лекарственных реакций, о которых сообщалось при применении ВМС Мирена[®]. Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и с неизвестной частотой.

Нежелательные реакции представлены по классам системы органов согласно MedDRA. Данные по частоте отражают приблизительную частоту возникновения НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований ВМС Мирена[®] по показаниям \\\\"контрацепция\\\" и \\\\"идиопатическая меноррагия\\\" с участием 5091 женщин.

НР, о которых сообщалось в ходе клинических исследований ВМС Мирена[®] по показанию \\\\"профилактика гиперплазии эндометрия при проведении ЗГТ эстрогенами\\\" (с участием 514 женщин), наблюдались с той же частотой, за исключением случаев, обозначенных сносками (*, **).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
-------------	-------	---------	-------	--------------------

Со стороны иммунной системы					Повышенная чувствительность к препарату или компоненту препарата, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек
Нарушения психики		Подавленное настроение Депрессия			
Со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень			
Со стороны пищеварительной системы	Боли в животе/боли в области малого таза	Тошнота			
Со стороны кожи и подкожных тканей		Акне Гирсутизм	Алоpecia Зуд Экзема Гиперпигментация кожи		
Со стороны костно-мышечной системы		Боль в спине**			
Со стороны половых органов и молочной железы					

Изменение объема кровопотери, включая увеличение и уменьшение интенсивности кровотечений, \\\\"мажущие\\\\" кровянистые выделения, олигоменорея и аменорея Вульвовагинит* Выделения из половых путей*	Инфекции органов малого таза Кисты яичников Дисменорея Боль в молочных железах** Нагрубание молочных желез Экспульсия ВМС (полная или частичная)		Перфорация матки (включая пенетрацию) ***	
Лабораторные и инструментальные данные				Повышенное АД

*** \\\\"Часто\\\\" по показанию \\\\"профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами\\\\".

** \\\\"Очень часто\\\\" по показанию \\\\"профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами\\\\".

*** Эта частота основана на результатах крупного проспективного сравнительного неинтервенционного когортного исследования с участием женщин, применяющих ВМС, которое продемонстрировало, что грудное вскармливание во время введения и введения до 36 недель после родов являются независимыми факторами риска перфорации (см. раздел \\\\"Особые указания\\\\"). В клинических исследованиях с ВМС Мирена[®], в которые не были включены женщины в период грудного вскармливания, случаи перфорации отмечались с частотой \\\\"редко\\\\" .

Для описания определенных реакций, их синонимов, и связанных с ними состояний в большинстве случаев использована терминология, соответствующая MedDRA.

Дополнительная информация

Если у женщины с установленной ВМС Мирена[®] наступает беременность, относительный риск эктопической беременности повышается.

Партнер может ощущать нити во время полового акта.

Риск возникновения рака молочной железы при применении ВМС Мирена® по показанию \\\"профилактика гиперплазии эндометрия при проведении ЗГТ эстрогенами\\\" неизвестен. Сообщалось о случаях рака молочной железы (частота неизвестна).

Сообщалось о следующих НР в связи с процедурой установки или удаления ВМС Мирена®: боль во время процедуры, кровотечение во время процедуры, вазовагальная реакция, связанная с установкой, сопровождающаяся головокружением или обмороком. Процедура может спровоцировать судорожный приступ у пациенток с эпилепсией.

Инфицирование

После установки ВМС сообщалось о случаях сепсиса (включая стрептококковый сепсис группы А).

Противопоказания к применению

- беременность или подозрение на нее;
- острые или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза;
- инфекции наружных и внутренних половых органов;
- послеродовой эндометрит;
- септический аборт в течение 3 последних месяцев;
- цервицит;
- заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям;
- дисплазия шейки матки;
- диагностированные или подозреваемые злокачественные новообразования матки или шейки матки;
- диагностированные прогестагензависимые опухоли или подозрение на них, в т.ч. рак молочной железы;
- кровотечение из половых путей неясной этиологии;
- врожденные и приобретенные аномалии матки, в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки;
- острые заболевания печени или опухоли печени;
- возраст старше 65 лет (исследования у данной категории пациенток не проводились);
- повышенная чувствительность к левоноргестрелу или любому из вспомогательных веществ препарата.

С осторожностью и только после консультации со специалистом следует применять препарат при перечисленных ниже состояниях:

- врожденные пороки сердца или заболевания клапанов сердца (ввиду риска развития септического эндокардита);
- сахарный диабет.

Следует обсудить целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже заболеваний/состояний/факторов риска:

- мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемию головного мозга;

- необычно сильная головная боль;
- желтуха;
- выраженная артериальная гипертензия;
- тяжелые нарушения кровообращения, в т.ч. инсульт и инфаркт миокарда.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность

Применение ВМС Мирена® противопоказано при беременности или подозрении на нее.

Беременность у женщин, у которых установлена ВМС Мирена®, явление крайне редкое. Но если произошло выпадение ВМС из полости матки, женщина больше не защищена от беременности и должна использовать другие методы контрацепции до консультации с врачом.

Во время применения ВМС Мирена® у некоторых женщин отсутствуют менструальные кровотечения.

Отсутствие менструаций не обязательно служит признаком беременности. Если у женщины нет менструаций, и одновременно имеются другие признаки беременности (тошнота, утомляемость, болезненность молочных желез), то необходимо обратиться к врачу для обследования и проведения теста на беременность.

Если беременность возникает у женщины во время применения ВМС Мирена®, рекомендуется удалить ВМС, т.к. любой внутриматочный контрацептив, оставленный *in situ*, повышает риск самопроизвольного аборта, инфекции или преждевременных родов. Удаление ВМС Мирена® или зондирование полости матки могут привести к самопроизвольному аборту. Необходимо исключить внематочную беременность.

Если осторожно удалить внутриматочный контрацептив невозможно, следует обсудить целесообразность медицинского аборта. Если женщина хочет сохранить беременность и ВМС удалить невозможно, следует проинформировать пациентку о рисках, в частности, о возможном риске септического аборта во II триместре беременности, послеродовых гнойно-септических заболеваниях, которые могут осложниться сепсисом, септическим шоком и летальным исходом, а также возможных последствиях преждевременных родов для ребенка. В подобных случаях за течением беременности следует тщательно наблюдать.

Женщине следует объяснить, что она должна сообщать врачу обо всех симптомах, позволяющих предположить осложнения беременности, в частности о появлении боли спастического характера внизу живота, сопровождающейся повышением температуры тела.

Гормон, содержащийся в ВМС Мирена®, высвобождается в полость матки. Это означает, что плод подвергается воздействию относительно высокой местной концентрации гормона, хотя через кровь и плацентарный барьер гормон поступает в него в незначительных количествах. Из-за внутриматочного применения и местного действия гормона необходимо принять во внимание возможность возникновения вирилизующего действия на плод. В связи с высокой противозачаточной эффективностью ВМС Мирена® клинический опыт, относящийся к исходам беременности при его применении, ограничен. Однако женщине

следует сообщить, что на данный момент времени свидетельства о врожденных эффектах, вызванных применением препарата Мирена® в случаях продолжения беременности до родов без удаления ВМС, отсутствуют.

Период грудного вскармливания

Грудное вскармливание ребенка при применении ВМС Мирена® не противопоказано. Около 0.1% дозы левоноргестрела может поступить в организм ребенка в процессе грудного вскармливания. Тем не менее, маловероятно, чтобы он представлял риск для ребенка при дозах, высвобождающихся в полость матки после установки ВМС Мирена®.

Считается, что применение ВМС Мирена® через 6 недель после родов не оказывает вредного влияния на рост и развитие ребенка. Монотерапия гестагенами не оказывает влияния на количество и качество грудного молока.

Фертильность

После удаления препарата Мирена® у женщин происходит восстановление фертильности.

Применение при нарушениях функции печени

Противопоказан при острых заболеваниях печени, опухолях печени.

Применение у детей

ВМС Мирена® показана только после наступления менархе (установления менструального цикла).

Особые указания

До установки ВМС Мирена® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы его применения часто отмечаются нерегулярные кровотечения/"мажущие" кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала ЗГТ эстрогенами у женщины, которая продолжает применять ВМС Мирена®, ранее установленную для контрацепции. Соответствующие диагностические меры необходимо принять также, когда нерегулярные кровотечения развиваются во время длительного лечения.

ВМС Мирена® не применяется для посткоитальной контрацепции.

ВМС Мирена® следует с осторожностью использовать у женщин с врожденными или приобретенными клапанными пороками сердца, имея в виду риск септического эндокардита.

Левоноргестрел в низких дозах может влиять на толерантность к глюкозе, в связи с чем ее концентрацию в плазме крови следует регулярно контролировать у женщин с сахарным диабетом, применяющих ВМС Мирена®. Как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется.

Некоторые проявления полипоза или рака эндометрия могут маскироваться нерегулярными кровотечениями. В таких случаях необходимо дополнительное обследование для уточнения диагноза.

ВМС Мирена® не следует рассматривать как метод первого выбора в постменопаузном периоде у женщин с выраженной атрофией матки.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение ВМС Мирена® не увеличивает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде в возрасте до 50 лет. В связи с ограниченными данными, полученными в ходе исследования ВМС Мирена® по показанию \\\"профилактика гиперплазии эндометрия при проведении ЗГТ эстрогенами\\\", риск возникновения рака молочной железы при применении ВМС Мирена® по данному показанию не может быть подтвержден или опровергнут.

Олиго- и аменорея

Олиго- и аменорея у женщин фертильного возраста развивается постепенно, примерно в 57% и 16% случаев к концу первого года применения ВМС Мирена® соответственно. Если менструации отсутствуют в течение 6 недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее не обязательны, если отсутствуют другие признаки беременности.

Когда ВМС Мирена® применяют в комбинации с ЗГТ эстрогенами в непрерывном режиме, у большинства женщин постепенно развивается аменорея в течение первого года.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)

Трубка-проводник