

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirena 20 mikrog/24 tuntia depotlääkevalmiste, kohtuun

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotlääkevalmiste sisältää levonorgestreelia 52 mg. Vapautumisnopeus alussa on noin 20 mikrog/24 tuntia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, kohtuun

Hormonikierukka koostuu valkoisesta tai melkein valkoisesta läpinäkyvän kalvon peittämästä hormoni-elastomeeriytimestä, joka on kiinnitetty T-rungon pystysakaraan. Valkoisen T-rungon toisessa päässä on lenkki ja toisessa päässä kaksi vaakasakaraa. Lenkkiin on kiinnitetty kaksi ruskeaa poistolankaa. Mirenan T-runko sisältää bariumsulfaattia, joten se näkyy röntgentutkimuksessa. Hormonikierukan pystysakara on asetusputken sisällä. Hormonikierukassa ei ole epäpuhtauksia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy, idiopaattinen menorragia, hypermenorrea, dysmenorrea ja estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Mirena asetetaan kohtuun, ja siellä sen teho säilyy viisi vuotta.

Mirena-valmisteen saa asettaa ainoastaan terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta Mirena-valmisteen asetuksista tai joka on saanut riittävän koulutuksen Mirena-valmisteen asettamiseen.

Mirena ehkäisimenä

Mirena asetetaan kohtuonteloon kuukautisten aikana, viimeistään seitsemäntenä päivänä vuodon alkamisesta. Kun poistetun hormonikierukan tilalle asetetaan välittömästi uusi hormonikierukka, kierron vaiheella ei ole merkitystä. Mirena voidaan asettaa myös abortin yhteydessä.

Synnytyksen jälkeistä asetusta tulisi siirtää, kunnes kohtu on täysin supistunut. Asetusta ei tule tehdä ennen kuin synnytyksestä on kulunut vähintään kuusi viikkoa. Jos kohdun supistuminen viivästyy, on suositeltavaa odottaa 12 viikkoa synnytyksestä. Jos asetus on vaikea tai aiheuttaa epätavallisen paljon kipua tai vuotoa asetuksen aikana tai sen jälkeen, kohdun seinämän puhkeaminen on poissuljettava suorittamalla esimerkiksi gynekologinen ja ultraäänitutkimus. Gynekologinen tutkimus yksinään (mukaan lukien lankojen tarkastaminen) ei välttämättä ole riittävä osittaisen kohdun seinämän puhkeamisen poissulkemiseksi.

Hormonikierukkaa ei ole tarkoitettu jälkiehkäisyyn. Ehkäisy tarkoitukseen käytetty Mirena on poistettava viiden vuoden kuluttua. Jos menetelmän käyttöä halutaan jatkaa, voidaan samalla asettaa uusi hormonikierukka.

Jos raskautta ei toivota, hormonikierukka tulee poistaa viimeistään seitsemäntenä päivänä vuodon alkamisesta siinä tapauksessa, että nainen on hedelmällisessä iässä ja hänellä on edelleen säännöllinen kuukautiskierto. Mikäli hormonikierukka poistetaan kierron muussa vaiheessa tai naisella ei ole säännöllisiä kuukautisia ja potilas on ollut sukupuoliyhteydessä poistoa edeltävän viikon aikana, on raskauden riski olemassa. Jatkuvan ehkäisyn varmistamiseksi on uusi hormonikierukka asetettava välittömästi poistetun tilalle tai aloitettava vaihtoehtoisen ehkäisy menetelmän käyttö.

Mirena menorragian, hypermenorran ja dysmenorran hoidossa

Mirena asetetaan kohtuonteloon kuukautisten aikana, viimeistään seitsemäntenä päivänä vuodon alkamisesta. Kun poistetun hormonikierukan tilalle asetetaan välittömästi uusi hormonikierukka, kierron vaiheella ei ole merkitystä.

Mirena paikallisena progestiinihoitona estrogeenikorvaushoidon yhteydessä

Naisilla, joilla Mirena-valmistetta käytetään osana hormonikorvaushoitoa, se voidaan yhdistää suun tai ihon kautta annettavaan estrogeenihoitoon. Ennen Mirena-valmisteen asettamista kohtuontelosta tulisi ottaa näyte kohdun limakalvon tilan tarkistamiseksi, koska hoidon ensikuukausina tiputteluvuodot ovat tavallisia. Mikäli nainen jatkaa Mirena-valmisteen käyttöä hormonikorvaushoidon osana sen jälkeen, kun ehkäisyn tarve on päätynyt, on endometriumnäyte otettava, jos vuotoa ilmaantuu estrogeenin aloittamisen jälkeen tai jos vuotoa ilmaantuu myöhemmin hoidon aikana. Mirena asetetaan missä vaiheessa tahansa, jos kuukautisia ei enää ole, tai kuukautisten tai tyhjennysvuodon aikana, mikäli näitä esiintyy.

Menorragian hoidossa ja estrogeenikorvaushoitoon liittyvässä paikallisessa progestiinihoidossa Mirena vapauttaa levonorgestreelia riittävästi viiden vuoden ajan estämään kohdun limakalvon proliferaation. Vaihdon yhteydessä uusi Mirena voidaan asettaa välittömästi kohtuonteloon.

Mirena poistetaan vetämällä pihdeillä kevyesti langoista. Jos langat eivät ole näkyvissä ja hormonikierukka on kohtuontelossa, voidaan se yleensä saada esille sopivan instrumentin avulla. Tämä saattaa joskus vaatia kohdunkaulakanavan laajentamista tai muuta toimenpidettä. Asetukseen ja poistoon voi liittyä lyhytaikaista kipua ja vuotoa. Toimenpide saattaa laukaista vasovagaalisen reaktion tai kohtauksen epilepsipotilaalla.

Poiston jälkeen tulee tarkistaa, että poistettu Mirena on ehjä. Yksittäisten hankalien poistojen yhteydessä on raportoitu, että hormonisäiliö on liukunut vaakasakaroiden päälle niin, että sakarit ovat jääneet yhdessä piiloon säiliön sisälle. Tämä ei vaadi mitään lisätoimenpiteitä, jos poistetun valmisteen todetaan olevan muuten ehjä. Sakaroiden päässä olevat nupit yleensä estävät sen, että hormonisäiliö irtoaisi kokonaan T-rungosta.

Kun Mirena asetetaan kohtuun ohjeiden mukaisesti, todennäköisyys ehkäisyn pettämiseen on noin 0,2 % vuodessa ja kumulatiivinen todennäköisyys ehkäisyn pettämiseen on noin 0,7 % viidenteen vuoteen mennessä. Raskauden mahdollisuus saattaa lisääntyä, jos hormonikierukka poistuu paikaltaan tai puhkaisee kohdun seinämän.

Käsittely- ja käyttöohjeet

Valmiste on steriilipakkauksessa, joka tulee avata juuri ennen hormonikierukan asettamista. Valmistetta käsiteltäessä on noudatettava aseptisia työtapoja. Jos pakkauksen sauman havaitaan olevan auki, valmistetta ei tule käyttää.

Pediatriset potilaat

Mirena-valmisteelle ei ole sopivaa käyttöaihetta ennen kuukautisten alkamista.

4.3 Vasta-aiheet

- raskaus tai sen epäily
- progestiiniiniriippuvaiset kasvaimet, kuten esimerkiksi rintasyöpä
- akuutti tai toistuva sisäsynnytintulehdus
- kohdunkaulan tulehdus
- alempien synnyttelinten tulehdus
- synnytyksen jälkeinen kohtutulehdus
- tulehduksellinen keskenmeno tai keskeytys viimeisen kolmen kuukauden kuluessa
- lisääntynyt alttius tulehduksille
- kohdunkaulan dysplasia
- pahanlaatuiset kohdun tai kohdunkaulan kasvaimet tai niiden epäily
- epänormaali kohtuverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty
- synnynnäiset tai hankitut kohdun anomaliat, mukaan lukien kohtuonteloa painavat fibroomat ja myoomat
- akuutti maksasairaus tai maksakasvain
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mirena-valmisteen käyttöä voidaan jatkaa varovaisuutta noudattaen erikoislääkärikonsultaation perusteella, tai sen poistoa on harkittava, jos potilaalla ilmenee ensimmäistä kertaa jokin seuraavista tiloista:

- migreeni, aurallinen migreeni, johon liittyy epäsymmetristä näön menetystä, tai muita ohimenevään aivoverenkiertohäiriöön viittaavia oireita
- poikkeuksellisen voimakas päänsärky
- keltaisuus
- voimakas verenpaineen nousu
- vakava valtimoperäinen sairaus, kuten aivoverisuonitapahtuma tai sydäninfarkti
- akuutti laskimotromboembolia.

Tarvittaviin diagnostisiin ja terapeuttisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, jos potilaalla ilmenee retinatromboosin oireita, kuten selittämätöntä osittaista tai täydellistä näönmenetystä, proptoosia tai diplopiata, papilledemaa tai verkkokalvon verisuonivaurioita.

Suonikohjujen ja pinnallisen tromboflebiitin mahdollisesta yhteydestä tromboemboliaan ei ole varmuutta. Mirena-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen naisilla, joilla on synnynnäinen sydänsairaus tai sydämen läppävika ja joilla on riski saada infektiocardiitti.

Matala-annoksinen levonorgestreeli saattaa muuttaa glukoositoleranssia, joten diabeetikoiden sokeritasapainoa tulee seurata Mirena-valmisteen käytön aikana. Yleensä ei kuitenkaan ole tarvetta muuttaa Mirena-valmistetta käyttävien diabeetikkojen hoitoa.

Epäsäännölliset vuodot saattavat peittää kohdunkaulan tai kohdun limakalvon polyyppeiden tai syövän oireet, ja tällöin tulee harkinnan mukaan tehdä tarvittavat diagnostiset toimenpiteet

Mirena-valmistetta ei ole tarkoitettu ensisijaiseksi menetelmäksi postmenopausaalisille naisille, joiden kohtu on kooltaan huomattavasti pienentynyt.

Käytettäessä Mirena-valmistetta samanaikaisesti estrogeenin kanssa hormonikorvaushoidossa, myös estrogeenien turvallisuutta koskevat tiedot täytyy huomioida.

Lääketieteellinen tutkimus ja varotoimet

Ennen Mirena-valmisteen käytön aloittamista potilaalle tulee kertoa hormonikierukan tehosta, käyttöön liittyvistä riskeistä (mukaan lukien pakkausselosteessa kuvatut riskien merkit ja oireet) ja haittavaikutuksista. Ennen asetusta tulee tehdä gynekologinen tutkimus, tutkia rinnat ja ottaa kohdunkaulan irtosolunäyte, ellei sitä ole kolmen kuukauden sisällä otettu Raskauden ja sukupuolitautilien mahdollisuus tulee sulkea pois. Genitaali-infektiot tulee hoitaa ennen asetusta. Kohdun asento ja kohtuontelon koko tulee selvittää. Mirena-valmisteen sijainti kohdun pohjukassa on tärkeää, jotta keltarauhashormoni leviää tasaisesti kaikkialle kohtuun. Tuolloin myös riski hormonikierukan poistumisesta on pieni ja ehkäisyteho saadaan maksimoitua. Asettamisohjeiden huolellinen noudattaminen on tärkeää. Koska Mirena-valmisteen asetus poikkeaa muiden hormonikierukoiden asetuksesta, on oikean asetustekniikan harjoitteluun kiinnitettävä huomiota. Asetukseen ja poistoon voi liittyä lyhytaikaista kipua ja vuotoa. Toimenpide saattaa laukaista pyörtymisen vasovagaalisena reaktiona tai kohtauksen epilepsiapotilaalla. Jos asetuksen yhteydessä on odotettavissa vaikeuksia ja/tai vaikeaa kipua, on harkittava hormonikierukkaa, jonka asetusputken halkaisija on pienempi.

Kontrollikäynnit tehdään 4–12 viikon kuluttua asettamisesta ja sen jälkeen vuosittain tai tarvittaessa.

Mirena ei sovi käytettäväksi jälkiehkäisyyn.

Ennen Mirena-valmisteen asettamista tulisi poissulkea endometriumin poikkeavuudet, koska hoidon ensikuukausina epäsäännöllinen vuoto ja tiputteluvuodot ovat tavallisia. Mikäli nainen jatkaa Mirena-valmisteen käyttöä hormonikorvaushoidon osana sen jälkeen, kun ehkäisyn tarve on päättynyt, on tehtävä tarvittavat diagnostiset tutkimukset, jos vuotoa ilmaantuu estrogeenikorvaushoidon aloituksen jälkeen. Diagnostiset tutkimukset tulee tehdä myös, mikäli vuotohäiriöt ilmaantuvat pitkäaikaisen käytön aikana.

Oligomenorrea ja amenorrea

Oligomenorrea kehittyy vähitellen noin 57 %:lle ja amenorrea 16 %:lle fertiili-ikäisistä käyttäjistä. Jos kuukautisvuotoa ei ole tullut kuuden viikon kuluessa edellisen vuodon alkamisesta, tulee raskauden mahdollisuus sulkea pois ja varmistaa, että hormonikierukka on paikoillaan. Raskaustestin toistaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla ei ole kuukautisvuotoa, ellei muita raskauden merkkejä ilmaannu.

Levonorgestreenin voimakkaan paikallisen endometriumvaikutuksen vuoksi kohdun limakalvo ei reagoi estrogeeniin eikä proliferaatiota näin ollen tapahdu. Kuukautisten kesto lyhenee ja vuodon määrä vähenee. Vertailtaessa follikkelin kehitystä, ovulaatiota tai estradiolin ja progesteronin tuotantoa vuototyyliltään erilaisilla naisilla ei selviä eroja havaittu. Menorragiapotilailla vuodon määrä väheni 62–94 % kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana ja 71–95 % kuuden ensimmäisen käyttökuukauden aikana. Vuodon määrän väheneminen johtaa hemoglobiiniarvon nousuun. Estrogeenihoitoon liittyvän paikallisen progestiinihoidon yhteydessä suurimmalle osalle käyttäjistä kehittyy vähitellen amenorrea ensimmäisten 12 käyttökuukauden aikana. Epäsäännöllistä vuotoa ja tiputtelua esiintyi varsin yleisesti kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana.

Lantion alueen infektiot

Asetinputki suojaa hormonikierukkaa joutumasta mikro-organismien kanssa kosketuksiin asetuksen aikana ja asetin on suunniteltu minimoimaan tulehdusriski. Kupariehkäisimien käytöstä saadun kokemuksen mukaan tulehdusriski on suurimmillaan ensimmäisen käyttökuukauden aikana. Sen jälkeen tulehdusten esiintyminen vähenee. Tulehdusriski on suurin nuorilla naisilla tai kun naisella tai hänen kumppanillaan on useita sukupuolipartnereita. Sisäsynnytintulehduksella voi olla vakavat seuraukset, ja se saattaa vaurioittaa hedelmällisyyttä ja lisätä kohdunulkaisen raskauden riskiä. Kuten muidenkin gynekologisten tai kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, vaikea tulehdus tai sepsis (mukaan lukien A-ryhmän streptokokkisepsis) saattaa esiintyä kierukan asetuksen jälkeen. Tämä on kuitenkin erittäin harvinaista.

Hormonikierukka on poistettava, jos akuutti tulehdus ei reagoi muutamassa päivässä hoitoon tai jos potilaalla on toistuvia kohdun limakalvon tulehduksia tai muita lantion seudun tulehduksia (ks. kohta 4.3). Eräät tutkimukset osoittavat, että Mirena-valmisteen käyttäjillä on vähemmän lantion alueen infektoita kuin kupariehkäisimen käyttäjillä.

Tulehdusnäytteiden otto on indisoitu ja monitorointia suositellaan, vaikka tulehdukseen viittaavat oireet olisivat lieviä.

Ekspulsio

Hormonikierukka voi luisua pois kohdusta potilaan huomaamatta, mikä johtaa ehkäisysuojan häviämiseen. Hormonikierukan osittaisen tai täydellisen poistumisen mahdollisia oireita voivat olla vuoto ja kipu. Osittainen poistuminen saattaa heikentää hormonikierukan tehoa. Normaalisti Mirena vähentää kuukautisvuodon määrää, joten vuodon määrän lisääntyminen saattaa olla merkki hormonikierukan poistumisesta.

Paikoiltaan luisunut hormonikierukka on poistettava, ja uusi hormonikierukka voidaan asettaa samalla. Nainen tulee opastaa tunnistelemaan hormonikierukan lankoja emättimessä.

Perforaatio

Kierukka saattaa, useimmiten asetuksen yhteydessä, puhkaista kohtuontelon tai kohdunkaulan tai tunkeutua niiden sisään eikä sitä mahdollisesti havaita kuin vasta myöhemmässä vaiheessa. Kohdun ulkopuolelle joutuneen hormonikierukan ehkäisyteho on alentunut: Tällainen ehkäisin on poistettava. Kirurginen toimenpide voi olla tarpeen.

Kohdunsisäistä ehkäisintä käyttävillä naisilla (n = 61 448 naista) tehdyssä laajassa prospektiivisessä non-interventionaalisessa seurantatutkimuksessa yhden vuoden seuranta-aikana käyttäjillä perforaation esiintymistiheys oli 1,3 (95 % CI: 1,1–1,6) tuhatta asetusta kohden koko tutkimusaineistossa, 1,4 (95 % CI: 1,1–1,8) tuhatta asetusta kohden Mirena-valmistetta käyttävien ryhmässä ja 1,1 (95 % CI: 0,7–1,6) tuhatta asetusta kohden kuparikierukkaa käyttävien ryhmässä.

Tutkimus osoitti, että asetukseen liittyi suurentunut perforaatoriski sekä imetyksen aikana että synnytyksen jälkeisten 36 viikon aikana (ks. taulukko 1). Molemmat riskitekijät olivat riippumattomia asetettavan kohdunsisäisen ehkäisimen tyypistä.

Taulukko 1: Perforaation esiintyvyys tuhatta asetusta kohden koko tutkimusaineistossa vuoden seuranta-aikana, ryhmiteltyinä imetyksen ja synnytyksestä asetusaikakohtaan kuluneen ajan mukaan

| | Nainen imettää asetusaikakohtana | Ei imetystä asetusaikakohtana |
|---|--|---|
| Asetus ≤ 36 viikkoa synnytyksen jälkeen | 5,6 (95 % CI 3,9–7,9; n = 6 047 asetusta) | 1,7 (95 % CI 0,8–3,1; n = 5 927 asetusta) |
| Asetus > 36 viikkoa synnytyksen jälkeen | 1,6 (95 % CI 0,0–9,1; n = 608 asetusta) | 0,7 (95 % CI 0,5–1,1; n = 41 910 asetusta) |

Kun tämän tutkimuksen alaryhmässä seuranta-aikaa jatkettiin 5 vuoteen (n = 39 009 naista, joille asetettiin joko Mirena tai kupariehkäisin, 73 prosentilla näistä naisista koko seuranta-ajan tiedot olivat saatavilla), perforaation esiintymistiheys minä tahansa ajankohtana 5 vuoden seurantajakson aikana oli 2,0 (95 % CI: 1,6–2,5) tuhatta asetusta kohden. Asetus imetyksen aikana sekä synnytyksen jälkeisten 36 viikon aikana varmistuivat riskitekijöiksi myös alaryhmässä, jota seurattiin 5 vuoden ajan.

Perforaation riski voi kasvaa naisilla, joilla on huonosti liikkuva taaksepäin kallistunut kohtu.

Asetuksen jälkeen uudelleen tapahtuvan tutkimuksen on noudatettava ohjeita, jotka annetaan kohdassa ”Lääketieteellinen tutkimus ja varotoimet”. Tutkimusohjeita voidaan kliinisen tarpeen mukaan mukauttaa naisille, joilla on perforaation riskitekijöitä.

Rintasyöpä

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyövän diagnoosin suhteellinen riski on hieman suurentunut (RR=1,24) niillä naisilla, jotka käyttävät parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja, etupäässä estrogeeni-progestiini- ja progesteronivalmisteita. Suurentunut riski palaa vähitellen normaaliksi 10 vuoden aikana yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien lisääntynyt määrä tällä hetkellä ja viime aikoina yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden joukossa on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Pelkkää progesteronia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien rintasyöpädiagnoosin riski on mahdollisesti samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien riski. Pelkkää progesteronia sisältävien valmisteiden suhteen näyttö perustuu kuitenkin paljon pienempään käyttäjämäärään, eikä ole sen vuoksi yhtä vakuuttava kuin yhdistelmäehkäisytabletteja koskeva näyttö. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua ehkäisytablettien käyttäjien aiemmasta rintasyöpädiagnoosista, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai näistä molemmista. Rintasyövä ovat yleensä edenneet kliinisesti vähemmän jatkuvasti yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä kuin niillä naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet yhdistelmäehkäisytabletteja.

Rintasyöpäriski on suurentunut vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, jotka käyttävät systeemistä hormonikorvaushoitoa (tabletteja tai iholle annosteltavaa valmistetta). Riski on suurempi estrogeeni-progestiini -yhdistelmähoitoa käyttävillä kuin pelkkää estrogeenihoitoa käyttävillä. Myös hoitoon kuuluvan estrogeenivalmisteen valmistetietoihin täytyy perehtyä.

Kohdunulkoinen raskaus

Jos ilmenee alavatsakipuja - varsinkin, jos kuukautiset ovat jääneet kokonaan pois tai jos aiemmin amenorreassa olevalla naisella alkaa esiintyä vuotoa - on otettava huomioon kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus. Ektooppisen raskauden riski on suurempi naisella, jolla on aikaisemmin ollut kohdunulkoinen raskaus, munanjohtimien leikkaus tai lantion alueen tulehdus. Kohdunulkoisen raskauden absoluuttinen riski on Mirena-valmisteen käyttäjillä pienempi, sillä raskauden todennäköisyys on kokonaisuudessaan pienempi Mirena-valmisteen käyttäjillä verrattuna ehkäisyä käyttämättömiin naisiin. Laajassa prospektiivisessä non-interventionaalisessa seurantatutkimuksessa kohdunulkoisen raskauden ilmaantuvuus vuoden seurantajakson aikana Mirena-valmisteen käyttäjillä oli 0,02 %. Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisen raskauden absoluuttinen ilmaantuvuus oli Mirena-valmisteen käyttäjällä noin 0,1 % vuotta kohti. Tämä on pienempi luku kuin vastaava luku niillä naisilla, jotka eivät käytä mitään ehkäisyä (0,3–0,5 % vuotta kohti). Jos nainen tulee kuitenkin raskaaksi Mirena-valmisteen ollessa paikallaan, kohdunulkoisen raskauden riski on tavallista suurempi.

Ehkäisimen langat

Jos hormonikierukan langat eivät näy kohdunkaulakanavasta, on syytä varmistua siitä, että nainen ei ole raskaana. On mahdollista, että langat ovat vetäytyneet ylöspäin kohtuun tai kohdunkaulakanavan sisälle, josta ne saattavat tulla uudelleen esille seuraavan kuukautisvuodon aikana. Kun raskauden mahdollisuus on poissuljettu, langat saadaan useimmiten esiin kohdunkaulakanavasta jonkin sopivan instrumentin avulla. Jos lankoja ei saada ollenkaan esiin, ekspulsion tai perforaation mahdollisuus on otettava huomioon. Ultraäänitutkimusta voidaan käyttää hormonikierukan paikallistamiseksi. Mikäli ultraäänitutkimusta ei ole saatavilla tai se epäonnistuu, Mirena-hormonikierukan paikallistaminen voidaan toteuttaa röntgenitutkimuksella.

Munasarjakystat

Koska Mirena-valmisteen vaikutusmekanismi on pääasiassa paikallinen, munarakkuloiden kehitys ja puhkeaminen on useimmiten normaalia hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. Joskus kuitenkin munarakkuloiden atresia voi viivästyä ja munarakkuloiden kehittyminen jatkua. Näitä laajentuneita munarakkuloita ei voi kliinisesti erottaa munasarjakystista. Munasarjakystia on raportoitu haittavaikutuksena noin 7 %:lla Mirena-valmisteen käyttäjistä. Suurin osa tällaisista munasarjakystista on oireettomia, mutta joskus ne saattavat aiheuttaa alavatsakipua tai yhdyntäkipuja.

Suurimmalla osalla naisista munasarjakystat häviävät spontaanisti 2–3 kk:n aikana. Ellei näin tapahdu, suositellaan ultraäänitutkimusta tai muuta tutkimusta ja löydösten mukaista hoitoa. Kirurgista hoitoa tarvitaan harvoin.

Psyykkiset häiriöt

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan.

Lääkeaineet, jotka lisäävät levonorgestreelin puhdistumaa, esimerkiksi:

Fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismautetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Näiden lääkkeiden vaikutusta Mirena-valmisteen ehkäisytehoon ei tiedetä, mutta vaikutuksen ei uskota olevan merkittävä, koska Mirena-valmisteen toimintamekanismi on paikallinen.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus levonorgestreelin puhdistumaan, esimerkiksi:

Useat HIV-proteaaasin estäjät ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti sukupuolihormoneita.

Aineet jotka vähentävät levonorgestreelin puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4-inhibiittoreiden kuten atsolisienilääkkeiden (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiilin, makrolidiantibioottien (esim. klartiromysiini, erytromysiini), diltiatseemin ja greippimehun käyttö voi nostaa plasman progestiinin pitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mirena-valmistetta ei saa käyttää raskauden tai epäillyn raskauden aikana (katso kohta 4.3).

Jos potilas tulee Mirena-valmisteen käytön aikana raskaaksi, hormonikierukka on poistettava, sillä raskauden aikana kohdussa oleva kierukka saattaa lisätä keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Hormonikierukan poisto voi myös laukaista keskenmenon. Kohdunulkoinen raskaus on poissuljettava. Jos hormonikierukan varovainen poisto ei onnistu, tulisi harkita raskauden keskeytystä. Jos nainen kuitenkin haluaa jatkaa raskautta, hänelle tulisi kertoa riskeistä ja ennenaikaisen synnytyksen lapselle aiheuttamista seuraamuksista. Lisäksi raskautta on seurattava huolellisesti. Naista tulee kehottaa ilmoittamaan kaikista raskauden komplikaatioihin viittaavista oireista, kuten kouristavasta vatsakivusta, johon liittyy kuumetta.

Hormonin paikallisesta vaikutuksesta johtuen mahdollisen virilisoitumisen vaikutukset sikiöön on otettava huomioon. Kokemukset raskauksista Mirena-valmisteen käytön aikana ovat vähäisiä hyvän ehkäisytehon vuoksi. Naiselle tulee kertoa, että Mirena-valmisteen käytön aikana alkaneiden raskauksien yhteydessä ei kuitenkaan tähän mennessä ole todettu tavallista enempää sikiön rakennepoikkeavuuksia.

Imetys

Mirena-valmistetta käytettäessä levonorgestreelin päivittäinen annos ja pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin muita hormonaalisia ehkäisy menetelmiä käytettäessä, mutta levonorgestreelia on havaittu äidinmaidosta. Noin 0,1 % levonorgestreeliannoksesta siirtyy lapseen imetyksen aikana. Hormonaalisia ehkäisy menetelmiä ei suositella ensisijaisiksi vaihtoehtoiksi imetyksen aikana, mutta pelkkää progestiinia sisältäviä valmisteita pidetään kuitenkin toisena vaihtoehtona ei-hormonaalisten menetelmien jälkeen. Progestiiniehkäisyllä ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia lapsen kasvuun tai kehitykseen käytettäessä kuuden viikon jälkeen synnytyksestä. Progestiiniehkäisy ei myöskään näytä vaikuttavan äidinmaidon määrään tai laatuun.

Hedelmällisyys

Mirena-valmisteen poiston jälkeen hedelmällisyys palautuu normaaliksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Subjektivisia haittavaikutuksia saattaa ilmetä ensimmäisten käyttökuukausien aikana, mutta ne yleensä häviävät käytön jatkuessa. Kohdassa 4.4 mainittujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Mirena-valmisteen käyttäjillä.

Hyvin yleisiin haittavaikutuksiin (joita esiintyy yli 10 %:lla käyttäjistä) kuuluvat kohtu/emätinverenvuoto (mukaan lukien tiputtelu), oligomenorrea, amenorrea ja hyvänlaatuiset laajentuneet munarakkulat.

Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla tiputtelupäivien määrä kuukautta kohden laskee vähitellen yhdeksästä neljään ensimmäisten kuuden käyttökuukauden aikana. Ensimmäisen käyttökuukauden jälkeen 20 %:lla käyttäjistä esiintyy pitkittynyttä vuotoa (vuodon kesto yli 8 päivää). Useilla naisilla vuotojaksot lyhenevät tämän jälkeen, ja kolmen käyttökuukauden jälkeen vain 3 %:lla potilaista esiintyy pitkittynyttä vuotoa. Kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen käyttövuoden aikana 17 %:lla naisista oli amenorreaa ainakin kolme kuukautta.

Kun Mirena-valmistetta käytetään estrogeenikorvaushoitoon liittyvänä paikallisena progestiinihoitona, useimmilla naisilla on hoidon ensimmäisinä kuukausina tiputteluvuotoa tai epäsäännöllisiä vuotoja. Vuoto ja tiputtelu vähentyvät asteittain ja noin 40 %:lla käyttäjistä vuodot loppuvat kokonaan ensimmäisen käyttövuoden kolmen viimeisen kuukauden aikana. Vuotohäiriöt olivat tavallisempia perimenopausaalisilla naisilla verrattuna postmenopausaalsiin naisiin.

Hyvänlaatuisten munasarjakystien esiintyvyys riippuu käytetystä diagnostisesta menetelmästä, ja niitä on raportoitu haittavaikutuksena 7 %:lla käyttäjistä. Useimmat munarakkulat ovat oireettomia ja häviävät itseksensä kolmen kuukauden kuluessa.

Seuraavassa taulukossa 2 on yhteenveto haittavaikutuksista elinryhmittäin MedDRA-järjestelmän mukaan. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|--|--|--|---|
| Psyykkiset häiriöt | | Masentunut mieliala/ masentuneisuus Hermostuneisuus Libidon väheneminen | | |
| Hermosto | | Päänsärky | Migreeni | |
| Verisuonisto | | Huimaus | | |
| Ruoansulatus- elimistö | | Vatsakipu Pahoinvointi | Vatsan turpoaminen | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Akne | Hiustenlähtö Hirsutismi Kutina Ekseema Maksaläiskät/ihon hyperpigmentaatio | Ihottuma Urtikaria |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Selkäkipu | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Hyvälaatuiset munasarjakystat Verenvuoto kohdusta/ emättimestä, mukaan lukien tiputtelu, oligomenorrea, amenorrea | Lantion alueen kipu Kivuliaat kuukautiset Valkovuoto Vulvovaginiitti Rintojen arkuus Kipua rinnoissa Hormonikierukan poistuminen | Kohdun seinämän puhkeaminen* Sisäsynnyntulehdus Kohdun limakalvon tulehdus Kohdunkaulan tulehdus/Papa-koe normaali, luokka II | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Edeema | |
| Tutkimukset | | Painonnousu | | |

Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymeja tai vastaavia haittavaikutuksia ei ole lueteltu erikseen.

* Tämä yleisyys perustuu laajaan prospektiiviseen non-interventionaaliseen seurantatutkimukseen, jossa osoitettiin, että asetus imetyksen aikana sekä asetus synnytyksen jälkeisten 36 viikon aikana ovat toisistaan riippumattomia perforaation riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Perforaation yleisyys oli ”harvinainen” Mirenaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei ollut mukana imettäviä naisia.

Infektiot:

Kohdunsisäisten ehkäisimien yhteydessä on raportoitu sepsis-tapauksia (mukaan lukien A-ryhmän streptokokkisepsis) ehkäisimen asetuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat:

Jos raskaus alkaa hormonikierukan ollessa paikallaan kohdussa, kohdunulkaisen raskauden suhteellinen riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Sukupuolielimet ja rinnat:

Hormonikierukan käytön yhteydessä on todettu myös rintasyöpätapauksia (yleisyys ei ole tiedossa; ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei sovellettavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestiinia sisältävä muovikierukka

ATC-koodi: G02BA03

Levonorgestreeli on progestiini, jolla on antiestrogeeninen vaikutus ja jota käytetään gynekologiassa usealla tavalla: progestiini-komponenttina hormoniterapiassa ja yhdistelmäehkäisytableteissa sekä yksinään ns. minipillereissä ja ihonalaisissa implantaateissa. Mirena vapauttaa levonorgestreelia suoraan kohtuun. Näin voidaan käyttää erityisen pientä vuorokausiannosta, koska hormoni vapautuu suoraan kohde-elimeen. Levonorgestreelin pitoisuus plasmassa on tällöin pienempi kuin muita ehkäisy menetelmiä käytettäessä.

Mirena vaikuttaa erityisesti paikallisena progestiinina kohtuontelossa. Kohdun limakalvon suuret levonorgestreelipitoisuudet estävät limakalvon estrogeeni- ja progestiini-reseptorien synteesiä, ja näin kohdun limakalvo ei pysty reagoimaan estrogeeniin eikä myöskään proliferoitua. Mirena-valmisteen käytön aikana kohdun limakalvolla ilmenee sekä morfologisia muutoksia että heikko paikallinen vierasesinereaktio. Kohdunkaulakanavan liman paksuneminen estää siittiöiden kulkua kanavan läpi. Lisäksi kohtuun ja munanjohtimiin syntyvissä paikallisissa olosuhteissa siittiöiden liikkuvuus ja toimintakyky vähenevät voimakkaasti, ja näin myös hedelmöittyminen estyy. Joskus myös munasolun irtoaminen estyy.

Mirena-valmisteen ehkäisytehoa on tutkittu viidessä suuressa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3 330 Mirena-valmisteen käyttäjää. Ehkäisy petti (Pearlin indeksi) noin 0,2 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 0,7 %:lla viiden vuoden aikana. Tähän lukuun sisältyvät myös havaitsemattomien ekspulsioiden ja perforaatioiden aiheuttamat raskaudet. Samanlainen ehkäisyteho on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä suuressa tutkimuksessa, johon osallistui 17 000 Mirena-valmisteen käyttäjää. Koska Mirena-valmisteen käyttö ei ole riippuvainen päivittäisestä hoitomyöntyvyydestä, valmisteen "tyypillisessä käytössä" raskausluvut ovat samanlaisia kuin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (täydellinen käyttö).

Jatkavuusluvulla mitattuna Mirena-menetelmä on ollut ehkäisykäytössä yhtä hyvin siedetty kuin kupariehkäisimet. Yhden vuoden jälkeen jatkavuusluku on n. 80 %.

Mirena-valmisteen käyttö ei vaikuta tulevaan hedelmällisyyteen. Hormonikerukan poistamisen jälkeen hedelmällisyys palautuu samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät käytä mitään ehkäisyä. Noin 80 % naisista, joilta poistettiin Mirena raskaustoiveen vuoksi, tuli raskaaksi 12 kuukauden kuluessa poistosta.

Kuukautiskierto on vaikuttaa levonorgestreelin suora vaikutus kohdun limakalvoon eikä sitä säätele munasarjojen toiminta. Munarakkulojen kehittämisessä, ovulaatiossa tai estradioli- ja progesteronituotannossa ei ole eroa vaikka kuukautiskierto vaihtelisikin. Kohdun limakalvon proliferaation estoon liittyvässä prosessissa saattaa aluksi olla tiputtelun lisääntymistä ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Tämän jälkeen kohdun limakalvon voimakkaan supressioon tuloksena kuukautisvuodon kesto ja määrä pienenevät Mirena-valmisteen käytön aikana. Niukka vuoto muuttuu usein oligomenorreaksi tai amenorreaksi. Munasarjojen toiminta on normaalia ja estradiolipitoisuudet säilyvät ennallaan jopa silloin, kun Mirena-valmisteen käyttäjällä on amenorrea.

Mirena on kehitetty erityisesti naisille, jotka tarvitsevat pitkäaikaista, tehokasta ehkäisyä. Sen avulla hoidetaan myös tehokkaasti menorrhagiaa. Menorrhagiapotilailla vuodon määrä vähenee 62–94 % kolmen ensimmäisen käyttökuukauden aikana ja 71–95 % kuuden kuukauden käytön aikana. Kohdun limakalvon ablaatioon tai resektioon verrattuna Mirena vähentää yhtä tehokkaasti kuukautisvuodon määrää jopa kahden vuoden ajan. Vuodon määrän väheneminen johtaa hemoglobiiniarvon nousuun. Limakalvon alaisten myoomien aiheuttamassa menorrhagiassa hoitovaste voi kuitenkin olla huono. Mirena vähentää ehkäisytablettien tavoin dysmenorreaa.

Mirena-valmisteen vaikutus menorrhagian hoidossa ja estrogeenikorvaushoitoon liittyvässä paikallisessa progestiinihoidossa perustuu levonorgestreelin aiheuttamaan kohdun limakalvon proliferaation estoon. Kohdun limakalvon hyperplasiaa ei ole todettu 12 kuukauden tutkimuksen aikana. Samanlainen proliferaation esto on saatu aikaan potilailla, jotka ovat käyttäneet estrogeenia oraalisesti, transdermaalisesti tai subkutaanisesti. Mirena-valmisteen vapauttaman levonorgestreelin määrä riittää estämään kohdun limakalvon proliferaation viideksi vuodeksi.

Mirena-valmisteen teho kohdun limakalvon liikakasvun (hyperplasian) ehkäisyssä on ollut yhtä hyvä, kuin kun estrogeenia on käytetty joko oraalisesti tai transdermaalisesti. Havaittu hyperplasian esiintyvyys pelkän estrogeenihoidon aikana on ollut jopa 20 %. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 634 perimenopausaalista ja postmenopausaalista Mirena-käyttäjää, ei raportoitu lainkaan hyperplasiaa havaintojakson aikana, joka vaihteli yhdestä viiteen vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levonorgestreeli vapautuu paikallisesti kohtuonteloon. Arvioidut *in vivo*-vapautumisnopeudet eri ajankohtina näkyvät taulukossa 3.

Taulukko 3: Arvioidut Mirenan *in vivo*-vapautumisnopeudet:

| Aika | Arvioitu <i>in vivo</i> -vapautumisnopeus [mikrogrammaa/24 tuntia] |
|---------------|--|
| Asetuspäivänä | 20 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 1 vuosi asetuksen jälkeen | 18 |
| 5 vuotta asetuksen jälkeen | 10 |
| Keskimäärin 5 vuoden aikana | 15 |

Imeytyminen

Mirena-valmisteeseen asetuksen jälkeen levonorgestreelin vapautuminen kohtuonteloon alkaa heti seerumin pitoisuusmittausten perusteella. Vapautunut levonorgestreeli on täysin systeemisesti saatavilla.

Mirena-valmisteeseen asetuksen jälkeen levonorgestreeli voidaan havaita seerumista tunnin kuluttua. Maksimipitoisuus saavutetaan 2 viikon kuluessa asetuksesta. Lääkkeen vapautumisen vähetessä levonorgestreelin pitoisuus seerumissa pienenee. Fertili-ikäisillä yli 55 kg painavilla naisilla pitoisuuden mediaani laskee 6 kuukauden tasolta 206 pg/ml (25.–75. persenttiilit: 151–264 pg/ml) tasolle 194 pg/ml (146–266 pg/ml) 12 kuukauden kuluttua ja tasolle 131 pg/ml (113–161 pg/ml) 60 kuukauden kuluttua.

Kohtuontelon suuri paikallinen lääkealtistus on tärkeä Mirena-valmisteeseen kohdun limakalvoon kohdistuvan paikallisen vaikutuksen kannalta, ja se saa aikaan voimakkaan pitoisuusgradientin kohdun limakalvolta kohtulihakseen (gradientti kohdun limakalvosta kohtulihakseen > 100-kertainen) ja pienen levonorgestreelipitoisuuden seerumissa (gradientti kohdun limakalvosta seerumiin > 1000-kertainen).

Progestogeenin systeemiset vaikutukset ovat vähäisiä plasman pienten lääkeainepitoisuuksien vuoksi.

Jakautuminen

Levonorgestreelin farmakokinetiikkaa on tutkittu paljon ja siitä on raportoitu laajalti kirjallisuudessa. Suun kautta otettu levonorgestreeli imeytyy nopeasti ja täydellisesti ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 90 %. Levonorgestreeli sitoutuu ei-spesifisesti seerumin albumiiniin ja spesifisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Alle 2 % seerumin kokonaislääkepitoisuudesta on vapaana steroidina. Levonorgestreeli sitoutuu korkealla affiniteetilla SHBG:iin. Näin ollen SHBG-pitoisuuden vaihtelut seerumissa johtavat levonorgestreelin kokonaispitoisuuden nousuun (korkeilla SHBG-pitoisuuksilla) tai laskuun (alhaisilla SHBG-pitoisuuksilla) seerumissa. Ensimmäisen kuukauden kuluessa Mirena-valmisteeseen asetukselta SHBG-pitoisuus laskee keskimäärin noin 20-30 % ja pitoisuus pysyy tasaisena 1 käyttövuoden aikana sekä lisääntyy hieman sen jälkeen. Levonorgestreelin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on noin 106 litraa.

Painon ja seerumin SHBG-pitoisuuden on osoitettu vaikuttavan systeemiseen levonorgestreelipitoisuuteen eli pieni paino ja/tai suuri SHBG-taso suurentavat levonorgestreelipitoisuutta. Hedelmällisessä iässä olevilla pienipainoisilla naisilla (37–55 kg) levonorgestreelin pitoisuuden mediaani seerumissa on noin 1,5 kertaa tavallista suurempi.

Postmenopausaalisilla Mirena-valmistetta yhdessä muun kuin suun kautta otettavan estrogeenihoidon kanssa käyttävillä naisilla seerumin levonorgestreelipitoisuuden mediaani pienenee 12 kuukauden tasolta 257 pg/ml (25.–75. persenttiilit: 186–326 pg/ml) tasolle 149 pg/ml (122–180 pg/ml) 60 kuukauden aikana. Kun Mirena-valmistetta käytetään yhdessä oraalisen estrogeenihoidon kanssa, levonorgestreelin pitoisuus seerumissa on 12 kuukauden käytön jälkeen suurentunut ja on noin 478 pg/ml (341–655 pg/ml), koska oraalinen estrogeenihoito indusoi SHBG:ta.

Biotransformaatio

Levonorgestreelin metaboloituminen on laajaa. Tärkeimmät metaboliareitit ovat Δ^4 -3-okso-ryhmän reduktio ja hydroksylaatio paikoilla 2α , 1β ja 16β , mitä seuraa konjugoituminen. Lisäksi CYP3A4 osallistuu levonorgestreelin oksidatiiviseen metaboliaan. *In vitro* -tutkimusten perusteella tämä metaboliareitti on kuitenkin vähemmän tärkeä kuin reduktio ja konjugaatio.

Eliminaatio

Levonorgestreelin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 1,0 ml/min/kg. Vain hyvin pieniä määriä levonorgestreeliä erittyy muuttumattomassa muodossa. Metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan yhtä suurina määrinä. Puoliintumisaika, joka liittyy pääasiassa metaboliitteihin, on noin 1 vuorokausi.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Levonorgestreelin farmakokinetiikka riippuu SHBG-pitoisuudesta, johon puolestaan vaikuttavat estrogeenit ja androgeenit. SHBG-pitoisuuden lasku johtaa levonorgestreelin kokonaispitoisuuden laskuun seerumissa osoittaen levonorgestreelin farmakokinetiikan olevan ei-lineaarinen ajan suhteen. Tämä ei oletettavasti vaikuta Mirena-valmisteen tehoon, koska valmisteen vaikutus on lähinnä paikallinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Levonorgestreelin farmakologista turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja toksisuutta, mukaan lukien genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Levonorgestreeli on laajasti käytetty progestiini, jolla tiedetään olevan myös antiestrogeenista vaikutusta. Turvallisuus systeemisen käytön yhteydessä tunnetaan hyvin. Apinoilla tehdyt tutkimukset, joissa levonorgestreeliä annettiin kohdun sisään 9 -12 kuukauden ajan, vahvistivat farmakologisen vaikutuksen paikallisuuden ja hyvän paikallisen toleranssin eikä paljastanut merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Kaniineilla ei havaittu sikiötoksisuutta annettaessa levonorgestreeliä kohtuun.

Hormoniytimen elastomeeriosien, tuotteen polyeteeni- ja polypropeenimateriaalien sekä elastomeerin ja levonorgestreelin yhdistelmän turvallisuustutkimuksissa, jotka perustuivat geneettisen toksikologian arviointiin in vitro- ja in vivo -tutkimusjärjestelmissä sekä bioyhteensopivuustutkimuksiin hiirillä, rotilla, marsuilla, kaniineilla ja in vitro -tutkimusjärjestelmissä, ei ole paljastanut bioyhteensopimattomuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

| | |
|--------------------------|---|
| Hormoni-elastomeeriydin: | polydimetyylisiloksaani, piidioksidi |
| T-runko: | polyeteeni, bariumsulfaatti |
| Poistolanka: | polyeteeni, rautaoksidi (E 172) |

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Hormonikierukka on T-mallinen kappale, jossa hormonia sisältävä matriisi on polyeteenirungon pystysakaran päällä. Hormonikierukan pystysakara on asetusputken sisällä ja vaakasakarot ovat vapaana näkyvissä.

Mirena depotlääkevalmiste, kohtuun asettimessa:

Pakkaus sisältää yhden hormonikierukan ja asettimen. Asettimen osat ovat asetinputki, mäntä, rajoitin, luisti ja kahva. Valmiste on pakattu muovattuun kalvopakkaukseen. Pakkauksen kirkas kalvo on APET- tai PETG-muovia ja valkoinen kalvo on polyeteeniä.

Mirena depotlääkevalmiste, kohtuun asetinputkessa:

Pakkaus sisältää yhden hormonikierukan ja asetinputken. Asetinputken osat ovat asetinputki, rajoitin ja mäntä. Valmiste on pakattu pussiin, jonka voi repäistä auki. Pussin valkoinen sivu on PE-muovia, ja läpinäkyvä sivu on PE/PET-muovinen kalvo.

Kaikkia pakkaustyyppjejä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on steriilipakkauksessa, joka tulee avata juuri ennen hormonikierukan asettamista. Valmistetta käsiteltäessä on noudatettava aseptisia työtapoja. Jos pakkauksen sauman havaitaan olevan auki, valmistetta ei tule käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10212

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.5.1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2020