

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirena 20 mikrog/24 tuntia depotlääkevalmiste, kohtuun

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotlääkevalmiste sisältää levonorgestreelia 52 mg. Keskimääräinen *in vivo* -vapautumisnopeus on noin 20 mikrog/24 tuntia ensimmäisen vuoden aikana.

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. Mirena-valmisteen 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 sen teho säilyy kahdeksan vuotta, kun käyttöaihe on raskauden ehkäisy sekä viisi vuotta käyttöaiheissa idiopaattinen menorragia/hypermenorrea, dysmenorrea ja estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito. Poiston/vaihdon ajoittamisen suhteen ks. kohta Poisto/vaihto.

### Asetus

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

Potilas on tutkittava huolellisesti ennen asettamista mahdollisten hormonikierukan käytön vasta-aiheiden tunnistamiseksi. Raskaus on poissuljettava ennen asettamista. Huomioi ovulaation ja hedelmöitymisen mahdollisuus ennen tämän valmisteen käyttöä. Mirena ei sovellu käytettäväksi jälkiehkäisyyn (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 kohdasta ”Lääketieteellinen tutkimus ja varotoimet”).

Taulukko 1: Mirena-valmisteen asetusajankohta hedelmällisessä iässä oleville naisille

Mirena-valmisteen käytön aloittaminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirena tulee asettaa kohtuonteloon 7 päivän kuluessa kuukautisten alkamisesta. Tällöin Mirena-valmisteen ehkäisyteho alkaa asetushetkellä, eikä lisäehkäisyä tarvita.</li> <li>Jos valmistetta ei ole mahdollista asettaa 7 päivän kuluessa kuukautisten alkamisesta tai jos naisella on epäsäännöllinen kuukautiskierto, voidaan Mirena asettaa missä kuukautiskierron vaiheessa tahansa edellyttäen, että terveydenhuollon ammattilainen voi poissulkea aikaisemmin tapahtuneen hedelmöityksen. Valmisteen välitöntä ehkäisytehoa ei kuitenkaan voida tällöin varmistaa. Siksi potilaan on käytettävä estemenetelmään perustuvaa lisäehkäisyä tai pidättäydyttävä emätinyhdyntöistä seuraavien 7 päivän ajan.</li> </ul>
Asetus synnytyksen jälkeen	Yllä olevien ohjeiden (Mirena-valmisteen käytön aloittaminen) lisäksi: Synnytyksen jälkeen tapahtuvaa asetusta tulisi siirtää, kunnes kohtu on täysin supistunut, eikä asetusta pidä tehdä ennen kuin synnytyksestä on kulunut vähintään 6 viikkoa. Jos kohdun supistuminen viivästyy merkittävästi, voi olla hyvä odottaa, kunnes synnytyksestä on kulunut 12 viikkoa.
Asetus ensimmäisellä raskauskolmanneksella tehdyn keskeytyksen jälkeen	Mirena voidaan asettaa välittömästi ensimmäisellä raskauskolmanneksella tehdyn keskeytyksen jälkeen. Tällöin ei tarvita lisäehkäisyä.
Mirena-valmisteen vaihtaminen	Mirena voidaan vaihtaa uuteen hormonikierukkaan missä tahansa kuukautiskierron vaiheessa. Tällöin ei tarvita lisäehkäisyä.
Toisesta ehkäisymenetelmästä (esim. yhdistelmäehkäisy-valmisteet, ehkäisykapseli) vaihtaminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirena voidaan asettaa välittömästi, jos raskauden mahdollisuus voidaan poissulkea kohtuullisen luotettavasti.</li> <li>Lisäehkäisyn tarve: Jos kuukautisten alkamisesta on kulunut yli 7 päivää, naisen on pidättäydyttävä emätinyhdyntöistä tai käytettävä lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.</li> </ul>

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.

Naisille on tehtävä jälkitarkastus 4–12 viikkoa asetuksen jälkeen poistolankojen tarkistamiseksi ja oikean sijainnin varmistamiseksi. Gynekologinen tutkimus yksinään (mukaan lukien lankojen tarkastaminen) ei välttämättä ole riittävä osittaisen kohdun seinämän puhkeamisen poissulkemiseksi.

Hormonikierukkaa ei ole tarkoitettu jälkiehkäisyyn.

#### *Mirena idiopaattisen menorrhagian/hypermenorrean ja dysmenorrean 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 niitä 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.

### Poisto/vaihto

*Ehkäisy:* Ehkäisy tarkoitukseen käytetty Mirena on poistettava tai vaihdettava uuteen kahdeksan vuoden kuluttua.

#### *Jatkoehkäisy poiston jälkeen*

- Jos saman menetelmän käyttöä halutaan jatkaa, voidaan poiston yhteydessä asettaa uusi hormonikierukka.
- Jos nainen ei halua jatkaa saman ehkäisymenetelmän käyttöä mutta 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 estemenetelmän (esim. kondomien) käyttö on aloitettava viimeistään seitsemän päivää ennen poistoa. Poistamisen jälkeen uuden ehkäisymenetelmän käyttö on aloitettava välittömästi (noudata uuden ehkäisymenetelmän käyttöohjeita).

*Idiopaattinen menorragia/hypermenorrea ja dysmenorrea:* Mirena on poistettava tai vaihdettava uuteen, jos idiopaattisen menorragian/hypermenorrean tai dysmenorrean oireet palaavat. Mikäli oireet eivät ole palanneet viiden vuoden käytön jälkeen, Mirena-valmisteen käytön jatkamista voidaan harkita. Poista tai vaihda Mirena viimeistään kahdeksan vuoden kuluttua asetuksesta.

*Paikallinen progestiinihoito estrogeenikorvaushoidon yhteydessä:* Mirena on poistettava tai vaihdettava uuteen viiden vuoden kuluttua.

Mirena poistetaan vetämällä pihdeillä kevyesti langoista. Liiallisen voiman tai terävien instrumenttien käyttö poiston aikana voi aiheuttaa Mirena-valmisteen rikkoutumisen. Siksi Mirena-valmisteen poistamisen jälkeen hormonikierukka tulee tutkia sen varmistamiseksi, että kierukka on poistettu kokonaan. Yksittäisten hankalien poistojen yhteydessä on raportoitu, että hormonisäiliö on liukunut vaakasakaroiden päälle niin, että sakarot 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. Jos langat eivät ole näkyvissä ja hormonikierukka on kohtuontelossa, voidaan se poistaa kapeiden kuulapihtien 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 epilepsiapotilaalla.

## 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.

Mirena-valmisteen ulkopakkauksessa on muistutuskortti potilaalle. Täytä potilaan muistutuskortti ja anna se asetuksen jälkeen potilaalle.

## Pediatriset potilaat

Mirena-valmisteele ei ole sopivaa käyttöaihetta ennen kuukautisten alkamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- raskaus tai sen epäily
- progestiiniin riippuvaiset 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, papilledeemaa 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 läppävikä ja joilla on riski saada infektiocardia.

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

Epäsäännölliset vuodot saattavat peittää kohdunkaulan tai kohdun limakalvon polyyppien 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 pakkauselosteessa 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 sukupuolitautien 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 epilepsipotilaalla. 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 endometriumien 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 ensimmäisen käyttövuoden aikana. Kahdeksan vuoden Mirena-valmisteen käytön jälkeen oligomenorreaa esiintyi 26 %:lla käyttäjistä ja amenorreaa 34 %:lla 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.

Levonorgestrelin 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 kohdunulkoisen 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

Mirena-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raskaudenehkäisy-käyttöaiheessa hormonikierukan poistuminen oli harvinaista (< 4 % asetuksista) ja luvut vastasivat muista kierukoista raportoituja lukuja.

Mirena-valmisteen osittaisen tai täydellisen poistumisen mahdollisia oireita voivat olla vuoto tai kipu. Hormonikierukka voi kuitenkin luisua pois kohdusta naisen huomaamatta, mikä johtaa ehkäisysuojan häviämiseen. Normaalisti Mirena-valmiste vähentää kuukautisvuodon määrää, joten vuodon määrän lisääntyminen saattaa olla merkki hormonikierukan poistumisesta.

Ekspulsion riski on suurentunut

- naisilla, joilla on aiemmin ollut runsas kuukautisvuoto (mukaan lukien naiset, jotka käyttävät Mirena-valmistetta runsaan kuukautisvuodon hoitoon)
- naisilla, joilla on asetustilanteessa normaalia korkeampi BMI; tämä riski kasvaa asteittain BMI:n noustessa.

Naisia tulisi neuvoa hormonikierukan poistumiseen mahdollisesti liittyvien oireiden varalta ja neuvoa miten Mirena-valmisteen lankoja tunnustellaan sekä kehottaa ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, mikäli lankoja ei tunnu. Estemenetelmää (kuten kondomia) tulee käyttää siihen asti, kunnes Mirena-valmisteen sijainti on varmistettu.

Osittainen paikoiltaan poistuminen voi heikentää Mirena-valmisteen tehoa.

Osittain paikoiltaan poistunut hormonikierukka on poistettava. Uusi hormonikierukka voidaan asettaa poiston yhteydessä edellyttäen, että raskauden mahdollisuus on poissuljettu.

## 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 2). Molemmat riskitekijät olivat riippumattomia asetettavan kohdunsisäisen ehkäisimen tyypistä.

Taulukko 2: Perforaation esiintyvyys tuhatta asetusta kohden koko tutkimusaineistossa vuoden seuranta-aikana, ryhmiteltyinä imetyksen ja synnytyksestä asetusaikajakohtaan kuluneen ajan mukaan

	Nainen imettää asetusaikajakohtana	Ei imetystä asetusaikajakohtana
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-estrogeneerivalmisteita. 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 progestiinia sisältäviä ehkäisytabletteja käyttävien rintasyöpädiagnoosin riski on mahdollisesti samanlainen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien riski. Pelkkää progestiinia 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 estrogeeni-estrogeneerivalmisteen 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 röntgentutkimuksella.

## 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 yhdyntäkkipuja.

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 terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

## Varotoimenpiteet poiston yhteydessä

Liiallisen voiman tai terävien instrumenttien käyttö poiston aikana voi aiheuttaa Mirena-valmisteen rikkoutumisen (ks. kohta 4.2). Siksi poiston jälkeen tulee tarkistaa, että Mirena on poistettu kokonaan.

## **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 mäkikuismauutetta (*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-proteasiin 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 epäilyllä raskauden aikana katso kohta 4.3. Jos nainen tulee raskaaksi Mirena-valmisteen käytön aikana, hormonikierukka on poistettava niin pian kuin mahdollista, sillä raskauden aikana kohdussa oleva kierukka saattaa lisätä keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Mirena-valmisteen poisto voi myös laukaista keskenmenon. Kohdunulkoinen raskaus on poissuljettava. Jos nainen kuitenkin haluaa jatkaa raskautta ja hormonikierukan poisto ei onnistu, hänelle tulisi kertoa riskeistä ja ennenaikaisen synnytyksen lapselle aiheuttamista seuraamuksista. Tällaisen raskauden kulkua on seurattava tarkasti. Naista tulee kehottaa ilmoittamaan kaikista raskauden komplikaatioihin viittaavista oireista, kuten kouristavasta vatsakivusta, johon liittyy kuumetta.

Lisäksi levonorgestreelin kohdunsisäisestä altistuksesta johtuvaa virilisaation riskin lisääntymistä tyttösikiölle ei voida poissulkea. Tyttösikiön ulkoisten sukupuolielinten maskulinisaatiosta on ollut yksittäisiä tapauksia paikallisen levonorgestreelialtistuksen seurauksena hormonikierukan ollessa paikallaan raskauden aikana.

##### Imetys

Mirena-valmistetta käytettäessä levonorgestreelin päivittäinen annos ja pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä käytettäessä, mutta levonorgestreelia on havaittu äidinmaidosta. Noin 0,1 % levonorgestreeliannoksesta siirtyy lapseen imetyksen aikana. Hormonaalisia ehkäisymenetelmiä 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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. Kahdeksan käyttövuoden jälkeen Mirena-valmisteen käyttäjillä 3 %:lla esiintyi pitkittynyttä ja 10 %:lla epäsäännöllistä vuotoa. Amenorreaa esiintyi 34 %:lla ja satunnaista vuotoa 26 %:lla Mirena-valmisteen käyttäjistä.

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 itsekseen kolmen kuukauden kuluessa.

Seuraavassa taulukossa 3 on yhteenveto haittavaikutuksista elinryhmittäin MedDRA-järjestelmän mukaan. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin.

Taulukko 3: 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	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Iho ja ihonalainen kudosis		Akne	Hiustenlähtö Hirsutismi Kutina Ekseema Maksaläiskät/ihon hyperpigmentaatio	Ihottuma Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudosis		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* Sisäsynnyttin-tulehdus 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.

Erillisessä tutkimuksessa 362 naisella, jotka käyttivät Mirena-valmistetta yli viisi vuotta, haittavaikutusprofiili oli yhdenmukainen vuosina 6–8.

### Infektiot

Sepsis-tapauksia (mukaan lukien A-ryhmän streptokokkisepsis) on raportoitu kohdunsisäisen ehkäisimen asetuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Jos raskaus alkaa hormonikierukan ollessa paikallaan kohdussa, kohdunulkoisen 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](http://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 progestiininä 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. Mirena-valmisteen ehkäisytehoa yli viiden vuoden käytön jälkeen on tutkittu kliinisessä tutkimuksessa 362:lla Mirena-valmistetta käyttävällä naisella, jossa 221 naista oli mukana tutkimuksen kahdeksannen vuoden loppuun asti. Mirena-valmisteen käyttövuosien 6–8 aikana Pearl-indeksi oli 0,28 [95 %:n luottamusväli (0,03; 1,00)]. Yhteenveto Mirena-valmisteen ehkäisytehosta on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Kumulatiivinen ehkäisytehon pettäminen (%) and Pearlin indeksi

Vuosi	Kumulatiivinen ehkäisytehon pettäminen (%)* (95 %:n luottamusväli)	Pearlin indeksi (95 %:n luottamusväli)
<b>Ehkäisyteho vuosina 1–5</b> (N = 3 330, Yhdistetyt tiedot ehkäisy tutkimuksista viiteen vuoteen asti)		
Vuosi 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Vuodet 1–5	0,71 (0,37; 1,33)	
<b>Ehkäisyteho vuosina 6–8</b> (N=362, Mirena jatkotutkimus)		
Vuosi 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Vuosi 7		0,40 (0,01; 2,25)
Vuosi 8		0,00 (0,00; 1,90)
Vuodet 6–8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

\* Kaplanin-Meierin menetelmä

Lukuun ehkäisytehon pettämisestä 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 klinisissä 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. Munarakkuloiden kehityksessä, ovulaatiossa tai estradioli- ja progesteronituotannossa ei ole eroa, vaikka kuukautiskierto vaihtelee. Kohdun limakalvon proliferaation estoon liittyvässä prosessissa saattaa aluksi olla tiputtelun lisääntymistä ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Tämän jälkeen kohdun limakalvon voimakkaan supression 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. Arvioitujen *in vivo* -vapautumisnopeudet eri ajankohtina näkyvät taulukossa 5.

Taulukko 5: Arvioitujen Mirena-valmisteen *in vivo* -vapautumisnopeudet

Aika	Arvioitu <i>in vivo</i> -vapautumisnopeus [mikrog/24 tuntia]
24 päivää asetuksen jälkeen	21
60 päivää asetuksen jälkeen	21
1 vuosi asetuksen jälkeen	19
3 vuotta asetuksen jälkeen	14
5 vuotta asetuksen jälkeen	11
8 vuotta asetuksen jälkeen	7
Keskimäärin 1 vuoden aikana	20
Keskimäärin 3 vuoden aikana	18
Keskimäärin 5 vuoden aikana	15
Keskimäärin 8 vuoden aikana	13

### Imeytyminen

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

Mirena-valmisteen asetuksen jälkeen levonorgestreeli voidaan havaita seerumista/plasmasta tunnin kuluttua. Maksimipitoisuus 180 ng/l (variaatiokerroin CV 38,3 %) saavutetaan 2 viikon kuluessa asetuksesta. Lääkkeen vapautumisen vähetessä levonorgestreelin pitoisuus (geometrisen keskiarvo) seerumissa/plasmassa pienenee jatkuvasti taulukon 6 mukaisesti.

Taulukko 6: Levonorgestreelin kokonaispitoisuudet plasmassa

Aika	Levonorgestreelin kokonaispitoisuudet plasmassa (ng/l) (geometrisen CV-%)
24 päivää asetuksen jälkeen	175 (37,6)
2 kuukautta asetuksen jälkeen	169 (37,1)
1 vuosi asetuksen jälkeen	159 (37,4)
3 vuotta asetuksen jälkeen	139 (37,8)
5 vuotta asetuksen jälkeen	123 (38,2)
8 vuotta asetuksen jälkeen	100 (39,9)

Kohtuontelon suuri paikallinen lääkealtistus on tärkeä Mirena-valmisteen 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. Ensimmäisten kahden kuukauden kuluessa Mirena-valmisteen asetuksesta SHBG-pitoisuus laskee keskimäärin noin 20 % ja pitoisuus pysyy sen jälkeen vakaana ja lisääntyy vain hieman kahdeksannen käyttövuoden loppuun mennessä.

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  $\Delta 4$ -3-okso-ryhmän reduktio ja hydroksylaatio paikoilla  $2\alpha$ ,  $1\beta$  ja  $16\beta$ , 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 yksi 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 antiestrogenista 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 pakkaustyyppjeä 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**

21.3.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirena 20 mikrog/24 timmar intrauterint inlägg

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett intrauterint inlägg innehåller 52 mg levonorgestrel. Genomsnittlig frisättningshastighet *in vivo* är ca 20 mikrog/24 timmar under det första året.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Intrauterint inlägg

Hormonspiralen består av en vit eller nästan vit hormon-elastomerkärna som omges av ett ogenomskinligt membran och är fastsatt på den vertikala delen av ett T-format plasticskelett. Det vita T-skelettet har en ögla vid den ena änden och två horisontella armar vid den andra änden. Två bruna uttagstrådar är fastsatta i öglan. Mirenas T-skelett innehåller bariumsulfat och är därmed synlig vid röntgenundersökning. Hormonspiralens vertikala armar finns inuti insättningsröret. I hormonspiralen finns inga föroreningar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception, idiopatisk menorrhagi, hypermenorrhé, dysmenorrhé och lokal progestinbehandling under pågående substitutionsbehandling med östrogen.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Mirena sätts in i livmoderkaviteten och är effektiv i 8 år för indikationen antikonception och i 5 år för indikationerna idiopatisk menorrhagi/hypermenorrhé, dysmenorrhé och lokal progestinbehandling under pågående substitutionsbehandling med östrogen. För tidpunkt gällande uttagande/utbyte se avsnitt ”Uttagande/utbyte”.

### Insättning

Mirena får sättas in endast av hälso- och sjukvårdspersonal med tidigare erfarenhet av att sätta in Mirena eller som har genomgått tillräcklig utbildning för insättning av Mirena.

Före insättning ska patienten ha undersökas noggrant för att upptäcka eventuella kontraindikationer för insättning av ett intrauterint inlägg. Uteslut graviditet före insättning. Överväg möjligheten för ägglossning och konception före användning av denna produkt. Mirena är inte lämpligt som postkoitalt preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4 under Medicinsk undersökning och försiktighetsåtgärder).

Tabell 1: När ska Mirena sättas in hos kvinnor i fertil ålder

Börja med Mirena	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirena ska sättas in i livmoderkaviteten inom 7 dagar efter menstruationens början. Mirena ger då ett preventivt skydd från insättningen och inget ytterligare preventivmedel behövs.</li> <li>Om insättning inom 7 dagar efter menstruationens början inte är möjlig eller om kvinnan inte har regelbundna menstruationer kan Mirena sättas in när som helst under menstruationscykeln förutsatt att hälso- och sjukvårdspersonalen på ett tillförlitligt sätt kan utesluta möjligheten för graviditet. I detta fall kan dock omedelbart preventivt skydd inte garanteras. En barriärmetod bör därför användas eller så ska patienten avstå från vaginalt samlag under de kommande 7 dagarna för att undvika graviditet.</li> </ul>
Insättning postpartum	I tillägg till ovanstående anvisningar (Börja med Mirena): Insättning postpartum bör skjutas upp tills livmodern återgått till normal storlek, insättning bör dock inte ske tidigare än sex veckor efter förlossningen. Om livmoderns återgång till normal storlek är väsentligt fördröjd bör man överväga att vänta tills 12 veckor efter förlossningen
Insättning efter abort i första trimestern	Mirena kan även sättas in omedelbart efter abort under den första trimestern. I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.
Utbyte av Mirena	Miren akan bytas ut mot ett nytt inlägg kan ske när som helst under menstruationscykeln. I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.
Byte från en annan preventivmetod (t.ex. kombinerade p-piller, p-implantat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mirena kan sättas in omedelbart om det är någorlunda säkert att kvinnan inte är gravid.</li> <li>Behov av ytterligare preventivmetod: Om det har gått mer än 7 dagar sedan menstruationen började ska kvinnan avstå från vaginalt samlag eller använda ytterligare preventivmetod under de kommande 7 dagarna.</li> </ul>

Vid besvärlig insättning och/eller om svåra smärtor eller blödningar inträffar under eller efter insättningen bör eventuell perforation övervägas och lämpliga åtgärder vidtas, som gynekologisk undersökning och ultraljud.

Efter insättning ska kvinnan undersökas på nytt efter 4 till 12 veckor för att kontrollera trådarna och säkerställa att inlägget sitter i rätt läge. Enbart en gynekologisk undersökning (inklusive kontroll av trådar) är eventuellt inte tillräcklig för att utesluta partiell perforation.

Inlägget är inte avsett för postkoital antikonception.

#### *Mirena vid behandling av idiopatisk menorrhagi/hypermenorrhé och dysmenorrhé*

Mirena ska sättas in i livmoderkaviteten senast 7 dagar efter att blödningen har börjat. Byte av gammal Mirena till ett nytt inlägg kan ske när som helst under menstruationscykeln.

## *Mirena som lokal progestinbehandling under substitutionsbehandling med östrogen*

Kvinnor som använder Mirena som en del av hormonell substitutionsbehandling kan kombinera inlägget med oral eller transdermal östrogenbehandling. Före insättning av Mirena ska ett prov tas från livmoderkaviteten för att kontrollera tillståndet hos endometriet eftersom stänklödningar är vanliga under de första månaderna av behandlingen. Om kvinnan fortsätter att använda Mirena som en del av hormonell substitutionsbehandling efter upphört behov av preventivmedel ska ett endometrieprova tas om blödning uppstår efter påbörjad östrogenbehandling eller om blödning uppstår senare under behandlingen. Mirena kan insättas när som helst om kvinnan är blödningsfri, i andra fall under menstruation eller bortfallsblödning.

Vid behandling av menorrhagi och lokalbehandling med progestin vid substitutionsbehandling med östrogen frisätter Mirena tillräckligt med levonorgestrel under fem år för att förhindra proliferation i endometriet. Vid byte kan ett nytt inlägg insättas omedelbart i livmoderkaviteten.

### Uttagande/utbyte

*Antikonception:* Mirena ska tas ut eller bytas efter 8 år vid användning för indikationen antikonception och efter 5 år vid användning för övriga indikationer.

### *Fortsatt preventivt skydd efter uttagande*

- Om kvinnan önskar fortsätta med samma preventivmetod, kan ett nytt inlägg sättas in vid tidpunkten för uttagandet.
- Om kvinnan inte vill fortsätta med samma preventivmetod men vill undvika graviditet bör inlägget tas ut inom 7 dagar efter menstruationens början, förutsatt att kvinnan är i fertil ålder och fortfarande har regelbundna menstruationer. Om inlägget tas ut vid någon annan tidpunkt under menstruationscykeln eller om kvinnan inte har regelbunden menstruation och har haft samlag under den senaste veckan, finns risk för graviditet. För att säkerställa kontinuerligt preventivt skydd bör en barriärmetod (t.ex. kondom) användas minst 7 dagar innan uttagande. Efter uttagande ska den nya preventivmetoden påbörjas omedelbart (följ anvisningarna för den nya preventivmetoden).

*Idiopatisk menorrhagi/hypermenorré eller dysmenorré:* Inlägget bör tas ut eller bytas ut om symtom på idiopatisk menorrhagi/hypermenorré eller dysmenorré återkommer. Om symtomen inte återkommit efter 5 års användning, kan fortsatt användning övervägas. Ta ut eller byt ut inlägget senast efter 8 år.

*Lokal progestinbehandling under substitutionsbehandling med östrogen:* Inlägget bör tas ut eller bytas ut efter 5 år.

Mirena tas ut genom att man försiktigt drar i trådarna med en tång. Användning av överdriven kraft/vassa instrument under uttagandet kan skada inlägget. Efter att Mirena tagits ut ska inlägget därför kontrolleras för att säkerställa att hela inlägget har tagits ut. Under besvärliga avlägsnanden har enstaka fall rapporterats där hormonkapseln glidit över de horisontella armarna och dolt dem inuti röret. Om det intrauterina inlägget är intakt krävs ingen ytterligare åtgärd. Knutarna på de horisontella armarna hindrar oftast hormonkapseln från att lossna helt från T-strukturen. Om trådarna inte syns och inlägget är kvar i livmoderkaviteten kan det i allmänhet tas ut med en smal uterinklämma. Det kan bli nödvändigt att vidga cervikalkanalen eller använda andra kirurgiska ingrepp. Insättning och uttagning kan medföra viss smärta och blödning. Proceduren kan framkalla en vasovagal reaktion eller krampanfall hos kvinnor med epilepsi.

### Instruktioner för hantering och användning

Mirena tillhandahålls i steril förpackning som inte ska öppnas förrän omedelbart före insättningen. Produkten ska hanteras aseptiskt. Om förpackningen brutits ska produkten kasseras.

Mirena levereras med ett patientkort i ytterförpackningen. Fyll i patientkortet och ge det till patienten efter insättningen.

## Pediatrik population

Det finns ingen terapeutisk indikation för Mirena före menarche.

### **4.3 Kontraindikationer**

- konstaterad eller misstänkt graviditet
- progestinberoende tumörer, t.ex. bröstcancer
- pågående eller recidiverande bäckeninflammation
- cervicit
- infektion i nedre genitalier
- endometrit postpartum
- infektion efter abort inom de tre senaste månaderna
- ökad infektionsbenägenhet
- cervikal dysplasi
- konstaterad eller misstänkt malignitet i cervix eller uterus
- odiagnostiserad onormal uterin blödning av okänd etiologi
- medfödd eller förvärvad uterin anomali inklusive fibrom och myom om de missformar livmoderkaviteten
- akut leversjukdom eller levertumör
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet vid användning**

Mirena kan användas med försiktighet eller avlägsnas efter konsultation med specialist om något av följande tillstånd föreligger eller uppstår för första gången:

- migrän, fokal migrän med asymmetriskt synbortfall eller andra symtom som tyder på övergående cerebral ischemi
- mycket svår huvudvärk
- gulsot
- betydande stegring av blodtrycket
- allvarlig arteriell sjukdom såsom stroke eller hjärtinfarkt
- akut venös tromboembolism.

Nödvändiga diagnostiska och terapeutiska åtgärder ska vidtas omedelbart om en patient får symtom på retinal trombos, såsom oförklarlig partiell eller fullständig synförlust, proptos eller diplopi, papillödem eller vaskulär skada på näthinnan.

Det råder osäkerhet om åderbräck och yttlig tromboflebit eventuellt skulle ha samband med tromboembolism. Mirena ska användas med försiktighet hos kvinnor som har medfödd hjärtsjukdom eller hjärtklaffssjukdom och löper risk för infektiös endokardit.

Låg-dos levonorgestrel kan påverka glukostoleransen, och blodsockernivån bör följas hos diabetiker. Normalt behöver man dock inte ändra dosering hos diabetiker som använder intrauterina inlägg som innehåller levonorgestrel.

Oregelbundna blödningar kan maskera symtom och tecken på polyper eller cancer i cervix eller endometriet. I dessa fall måste diagnostiska behövliga åtgärder övervägas.

Mirena är inte en förstahandsmetod för postmenopausala kvinnor med uttalad uterusatrofi.

Vid samtidig användning av Mirena och substitutionsterapi med östrogen ska även säkerhetsinformation för östrogenläkemedlet följas.

## Medicinsk undersökning och försiktighetsåtgärder

Före insättning ska kvinnan informeras om fördelarna och riskerna med Mirena (inklusive tecken och symtom på risker som beskrivs i bipacksedeln) och biverkningar vid användning. Före insättning ska en läkarundersökning med gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet bör göras. Cellprov bör tas, om det inte har tagits inom de tre senaste månaderna. Graviditet och sexuellt överförbara sjukdomar ska uteslutas. Behandling av genitala infektioner ska vara avslutad före insättning. Livmoderns läge och livmoderkavitets storlek ska bestämmas. Det är viktigt att inlägget placeras i fundus för att åstadkomma maximal verkan och minskad risk för utstötning. Instruktionerna för insättning bör följas noga. Eftersom insättningstekniken för Mirena är annorlunda jämfört med andra inlägg bör särskild tonvikt läggas på träning i korrekt införingsteknik. Insättning och uttagning kan medföra viss smärta och blödning. Proceduren kan framkalla svimning som vasovagal reaktion eller krampanfall hos kvinnor med epilepsi. Om svårigheter och/eller svår smärta kan förväntas vid insättning ska ett inlägg med en mindre diameter på insättningsröret övervägas.

Kvinnan bör undersökas igen 4–12 veckor efter insättningen och därefter en gång per år eller oftare om kliniskt indicerat.

Mirena är inte lämpligt som postkoitalt antikonceptionsmedel.

Eftersom oregelbundna blödningar och stänklödningar är vanliga under de första månaderna av behandlingen ska patologiska tillstånd i endometriet uteslutas före insättning. Patologiska tillstånd i endometriet måste uteslutas om kvinnor som fortsätter att använda Mirena tillsammans med hormonell substitutionsbehandling efter upphört preventivbehov får blödningsrubbnings. Diagnostiska undersökningar ska även utföras om oregelbundna blödningar utvecklas under en långtidsbehandling.

## Oligomenorré och amenorré

Hos kvinnor i fertil ålder utvecklas gradvis oligomenorré och amenorré hos 57 % respektive 16 % av kvinnorna under första året. I slutet av år 8 upplevde 26 % respektive 34 % av Mirena-användarna oligomenorré respektive amenorré. Om menstruation inte inträffar inom 6 veckor efter att senaste menstruation började ska graviditet uteslutas och kontroll göras att inlägget finns kvar. Graviditetstestet behöver inte upprepas hos amenorroiska kvinnor om inte andra symtom tyder på graviditet.

Eftersom levonorgestrel har stark lokal endometripåverkan reagerar livmoderslemhinnan inte på östrogen och därmed sker ingen proliferation. Menstruationerna blir kortare och sparsammare. Det finns ingen klar skillnad i follikelutveckling, ovulation eller östradiol- och progesteronproduktion hos kvinnor med olika blödningsmönster. Hos menorrhagiska kvinnor minskade blödningsmängden med 62–94 % under de tre första månaderna av användning och med 71–95 % under de sex första månaderna av användning. Minskad blödningsmängd leder till ökat hemoglobinvärde. Vid östrogenbehandling i kombination med lokal progestinbehandling utvecklar största delen av användarna successivt amenorré under de första 12 månaderna. Oregelbundna blödningar och stänklödningar förekom ganska allmänt under de tre första månaderna av användning.

## Bäckeninfektioner

Insättningsröret skyddar Mirena mot mikrobiell kontaminering under insättningen och har utformats så att infektionsrisken minimeras. Hos användare av kopparspiral är andelen fall av bäckeninfektion högst under den första månaden efter insättning och minskar sedan. Infektionsrisken är störst hos unga kvinnor eller när kvinnor eller deras partner har flera sexuella partners. Bäckeninfektion kan få allvarliga konsekvenser och leda till minskad fertilitet och ökad risk för ektopisk graviditet. Som vid andra gynekologiska och kirurgiska ingrepp kan det förekomma svår infektion eller sepsis (inklusive sepsis orsakad av grupp A-streptokocker) efter insättning av ett intrauterint inlägg, även om detta är extremt sällsynt.

Inlägget ska tas ut om en akut infektion inte reagerar på behandling inom några dagar eller om patienten har upprepade infektioner i livmoderslemhinnan eller andra infektioner i bäckenet (se avsnitt 4.3). En del undersökningar visar att de som använder Mirena har färre infektioner i bäckenet än de som använder kopparspiral.

Bakteriologiska undersökningar är indicerade och uppföljning rekommenderas, även vid lindriga infektionssymtom.

### Utstötning

I kliniska studier med Mirena för indikationen antikonception, var utstötningsfrekvensen låg (<4 % av insättningarna) och i samma storleksordning som setts för andra intrauterina inlägg. Blödningar eller smärtor kan vara symptom på partiell eller fullständig utstötning av Mirena. Inlägget kan även stötas ur livmoderkaviteten utan att kvinnan märker detta och leda till förlust av det preventiva skyddet. Eftersom Mirena minskar menstruationsblödningarna kan ökad blödningsmängd vara tecken på utstötning.

Risk för utstötning är förhöjd hos

- kvinnor med en anamnes på kraftig menstruationsblödning (inklusive kvinnor som använder Mirena för behandling av kraftig menstruationsblödning)
- kvinnor med högre BMI än normalt vid tiden för insättning; denna risk ökar successivt med stigande BMI.

Kvinnan ska informeras om eventuella tecken på utstötning och hur hon ska kontrollera Mirenas trådar och rådas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om hon inte kan känna trådarna. En barriärmetod (såsom en kondom) ska användas tills Mirenas läge har bekräftats.

Partiell utstötning kan minska effekten av Mirena.

En partiellt utstött Mirena måste tas ut. Ett nytt inlägg kan sättas in vid tidpunkten för uttagandet, förutsatt att en graviditet har uteslutits.

### Perforation

Inlägget kan, oftast under insättningen, perforera eller penetrera livmodern eller livmoderhalsen, även om det kanske inte upptäcks förrän senare. Detta kan minska effekten av Mirena. Inlägget måste då tas ut och kirurgi kan bli nödvändig.

Förekomsten av perforation har undersökts hos användare av intrauterina inlägg i en stor prospektiv, jämförande, icke-interventions-, kohortstudie (n=61 448 kvinnor) med en 1-årig observationsperiod. Förekomsten av perforation var 1,3 (95 % KI: 1,1–1,6) per 1 000 insättningar i hela studiekohorten; 1,4 (95 % KI: 1,1–1,8) per 1 000 insättningar i Mirena-kohorten och 1,1 (95 % KI: 0,7–1,6) per 1 000 insättningar i kopparspiralkohorten.

Studien visade att både amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen var associerade med en ökad risk för perforation (se tabell 2). Båda riskfaktorerna var oberoende av vilken typ av spiral som sattes in.

Tabell 2: Förekomst av perforation per 1 000 insättningar för hela studiekohorten observerat under 1 år, stratifierad efter amning och tid efter förlossning vid insättning (kvinnor som fött barn)

	Amnar vid tidpunkten för insättning	Amnar inte vid tidpunkten för insättning
Insättning ≤ 36 veckor efter förlossning	5,6 (95 % KI 3,9–7,9; n = 6 047 insättningar)	1,7 (95 % KI 0,8–3,1; n = 5 927 insättningar)
Insättning > 36 veckor efter förlossning	1,6 (95 % KI 0,0–9,1; n = 608 insättningar)	0,7 (95 % KI 0,5–1,1; n = 41 910 insättningar)

Vid förlängning av observationsperioden till 5 år i en subgrupp av denna studie (n = 39 009 kvinnor som använder Mirena eller kopparspiral, där data fanns tillgängliga för 73 % av kvinnorna under hela den 5-åriga uppföljningsperioden), var förekomsten av perforation som observerats när som helst under hela 5-årsperioden 2,0 (95 % KI: 1,6–2,5) per 1 000 insättningar. Amning vid tidpunkten för insättning och insättning upp till 36 veckor efter förlossningen bekräftades som riskfaktorer även i subgruppen som följdes upp i 5 år.

Risken för perforation kan vara ökad hos kvinnor med retroflektad livmoder.

En förnyad undersökning efter insättning ska följa instruktionerna givna i avsnittet ”Medicinsk undersökning och försiktighetsåtgärder”. Instruktionerna kan anpassas efter kliniskt behov hos kvinnor med riskfaktorer för perforation.

### Bröstcancer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visar att det finns en lätt ökad risk (RR=1,24) för diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade orala preventivmedel, främst preparat med östrogen och progestin. Den ökade risken avtar gradvis under de 10 åren efter upphörd användning av kombinerade orala preventivmedel. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som använder eller nyligen har använt kombinerade orala preventivmedel litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Risken för bröstcancerdiagnos hos användare av orala preventivmedel som endast innehåller progestin är möjligen liknande den hos användare av kombinerade orala preventivmedel. För produkter som endast innehåller progestin baseras belägget på ett mycket mindre antal användare och är därför mindre övertygande än för kombinerade orala preventivmedel. Dessa studier ger inga belegg för ett samband mellan orsak och verkan. Den observerade ökade risken kan bero på att bröstcancer har diagnostiserats tidigare hos användare av kombinerade orala preventivmedel, de biologiska effekterna av kombinerade orala preventivmedel eller en kombination av båda. Den bröstcancer som diagnostiserats hos frekventa användare tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos kvinnor som aldrig har använt kombinerade orala preventivmedel.

Risken för bröstcancer är ökad hos kvinnor som använder systemisk hormonell substitutionsbehandling (orala eller transdermala produkter) under klimakteriet. Risken är högre med kombinationsbehandling med östrogen och progestin än med enbart östrogenbehandling. Produktinformationen för östrogenprodukten i behandlingen ska också konsulteras.



## Ektopisk graviditet

Ektopisk graviditet ska övervägas vid underlivssmärter, särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna med amenorré börjar blöda. Kvinnor med anamnes på ektopisk graviditet, operation av äggledare eller bäckeninfektioner löper större risk för ektopisk graviditet. Den absoluta risken för ektopisk graviditet hos användare av Mirena är låg, på grund av den generellt minskade sannolikheten för graviditet hos användare av Mirena jämfört med kvinnor som inte använder något antikonceptionsmedel. I en stor, prospektiv, jämförande, icke-interventionsprövning med en observationsperiod på 1 år, var antalet ektopiska graviditeter hos användare av Mirena 0,02 %. I kliniska prövningar var det absoluta antalet ektopiska graviditeter hos användare av Mirena cirka 0,1 % per år. Detta är mindre än för kvinnor som inte använder något antikonceptionsmedel (0,3–0,5 % per år). Men om en kvinna blir gravid med Mirena in situ är den relativa sannolikheten för ektopisk graviditet ökad.

## Försvunna trådar

Om trådarna vid en uppföljande undersökning inte syns vid livmoderhalsen, måste en eventuell utstötning och graviditet uteslutas. Trådarna kan ha dragits in i livmodern eller cervikalkanalen och kan bli synliga igen under nästa menstruation. Om graviditet har uteslutits, kan trådarna vanligtvis lokaliseras genom försiktig sondering med ett lämpligt instrument. Går de inte att hitta, bör möjligheten för utstötning eller perforation övervägas. Ultraljudsundersökning kan användas för att bekräfta inläggets läge. Om ultraljudsundersökning inte går att utföra, eller om man vid ultraljudsundersökning inte lokaliserat inlägget, kan röntgen användas för att lokalisera inlägget.

## Ovarialcystor

Eftersom den preventiva effekten av Mirena huvudsakligen beror på dess lokala effekt i uterus, sker det i allmänhet ingen förändring av den ovulatoriska funktionen, inklusive regelbunden follikelutveckling, ägglossning och follikelatresi hos kvinnor i fertil ålder. Ibland fördröjs follikelatresin och follikelutvecklingen fortsätter. Dessa förstörade folliklar kan inte skiljas kliniskt från ovarialcystor och har i kliniska studier rapporterats som biverkning hos ca 7 % av kvinnorna som använder Mirena. De omfattar ovarialcystor, blödande ovarialcystor och bröstna ovarialcystor. Majoriteten av dessa folliklar är asymtomatiska, men några kan medföra underlivssmärta eller dyspareuni.

I de flesta fall försvinner de förstörade folliklarna spontant inom två till tre månader. Om så inte skulle ske, kan fortsatta ultraljudsundersökningar och andra diagnostiska/terapeutiska åtgärder vara lämpliga. I sällsynta fall kan kirurgisk intervention vara nödvändig.

## Psykiska störningar

Nedstämdhet och depression är kända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

### *Försiktighetsåtgärder vid tidpunkten för uttagandet*

Användning av överdriven kraft/vassa instrument under uttagandet kan skada inlägget (se avsnitt 4.2). Efter att Mirena tagits ut, ska inlägget därför kontrolleras för att säkerställa att hela inlägget har tagits ut.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det kan förekomma interaktioner med läkemedel som inducerar hepatiska mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i en ökad clearance av könshormoner.

*Ämnen som ökar clearance av levonorgestrel, t.ex.:*

Fenytoin, barbiturater, primodon, karbamazepin, rifampicin, och möjligen även oxkarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin och produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Inverkan av dessa läkemedel på Mirenas preventiva effekt är inte känd, men den anses inte vara av stor betydelse på grund av inläggets lokala verkningsmekanism.

*Ämnen med varierande effekt på levonorgestrels clearance, t.ex.:*

När könshormoner administreras samtidigt som HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, kan plasmakoncentrationen av progestin öka eller minska.

*Substanser som minskar clearance av levonorgestrel (enzymhämmare):*

Starka och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av progestin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Användning av Mirena under pågående eller misstänkt graviditet är kontraindicerat, se avsnitt 4.3. Blir kvinnan gravid vid användning av Mirena, bör inlägget tas ut så snart som möjligt eftersom intrauterina antikonceptionsmedel som lämnas kvar in situ kan öka risken för spontan abort eller för tidig förlossning. Uttagning av Mirena eller sondering av livmodern kan också resultera i spontan abort. Ektopisk graviditet bör uteslutas.

Om inlägget inte går att få ut och om kvinnan önskar fortsätta graviditeten, bör hon informeras om riskerna och eventuella konsekvenser för barnet i händelse av för tidig förlossning. Graviditeten bör noga övervakas. Kvinnan ska instrueras att rapportera alla symtom som tyder på komplikationer, t.ex. smärtsamma kramper i underlivet med feber.

Dessutom kan en ökad risk för viriliserande effekter hos kvinnliga foster inte uteslutas efter intrauterin exponering för levonorgestrel. Det har förekommit enstaka fall med maskulinisering av de yttre könsorganen hos kvinnliga foster efter lokal exponering för levonorgestrel under graviditet med en hormonspiral på plats.

### Amning

Daglig dos och plasmakoncentration av levonorgestrel är lägre med Mirena än med något annat hormonellt preventivmedel, även om levonorgestrel har observerats i bröstmjolk. Cirka 0,1 % av levonorgestrel-dosen passerar över i modersmjolk under amning. Hormonella preventivmedel rekommenderas inte som förstahandsval under amning, men produkter som endast innehåller progestin anses dock vara ett andrahandsval efter icke-hormonella metoder. Generellt verkar det inte finnas någon skadlig effekt på spädbarnets tillväxt och utveckling vid användning av Mirena efter sex veckor post partum. Ett intrauterint inlägg, som utsöndrar levonorgestrel, påverkar inte modersmjolkens kvantitet eller kvalitet.

### Fertilitet

Efter uttagning av Mirena återgår fertiliteten till det normala.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

## 4.8 Biverkningar

Subjektiva biverkningar kan uppträda under de första månaderna av användning, men försvinner vanligen vid fortsatt användning. Utöver de biverkningar som anges i avsnitt 4.4 har följande biverkningar rapporterats hos användare av Mirena.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos mer än 10 % av användarna) inkluderar blödning från livmodern eller vagina (inklusive stänklödningar), oligomenorré, amenorré och benigna förstorade folliklar.

Hos kvinnor i fertil ålder minskar antalet dagar med stänklödningar per månad gradvis från nio till fyra under de första sex månaderna av användning. Efter den första användningsmånaden upplever 20 % av användarna förlängd blödning (mer än 8 dagar). Många kvinnor får kortare blödningsperioder efter detta och efter tre månaders användning upplever endast 3 % av patienterna förlängd blödning. I kliniska prövningar hade 17 % av kvinnorna amenorré under minst tre månader under det första året av användning. I slutet av år 8 upplevde 3 % respektive 10 % av Mirena-användarna förlängd blödning respektive oregelbunden blödning. Amenorré och oligomenorré förekom hos 34 % respektive 26 % av Mirena-användarna i slutet av år 8.

När Mirena används som lokal progestinbehandling under substitutionsbehandling med östrogen har de flesta kvinnor stänklödningar eller oregelbundna blödningar under det första året. Blödningarna och stänklödningarna minskar successivt och cirka 40 % av användarna är helt blödningsfria under de tre sista månaderna av första användningsåret. Blödningsrubbingar är vanligare hos perimenopausala kvinnor än hos postmenopausala kvinnor.

Förekomsten av benigna ovarialcystor beror på den använda diagnostiska metoden och har rapporterats som biverkning av 7 % av användarna. De flesta ovarialcystor försvinner spontant inom tre månader.

Tabell 3 sammanfattar biverkningarna enligt organsystem och MedDRA-systemet. Frekvenserna av biverkningar baseras på resultat från kliniska prövningar.

Tabell 3: Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Psykiatriska sjukdomar		Nedstämdhet/ depression Nervositet Minskad libido		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Migrän	
Vaskulära sjukdomar		Yrsel		
Magtarmkanalen		Buksmärta illamående	Svullen buk	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Akne	Håravfall Hirsutism Klåda Eksem Kloasma/ hyperpigmentering av huden	Utslag Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggvärk		

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Benigna ovarialcystor blödning från livmodern/ slidan, inklusive stänklödningar, oligomenorré, amenorré	Bäckensmärta Smärtsamma menstruationer Flytningar Vulvovaginit Ömma bröst Smärta i bröst Utstötning av intrauterint inlägg	Perforation av livmoderväggen* Bäckeninflammation Endometrit Cervicit/Papa-prov normalt, klass II	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Ödem	
Utredningar		Viktökning		

Den lämpligaste MedDRA termen används för att beskriva en viss biverkning. Synonymer eller motsvarande biverkningar anges inte separat.

\* Denna frekvens är baserad på en stor prospektiv, jämförande, uppföljande icke-interventionsstudie som visade att amning vid tiden för insättning samt insättning upp till 36 veckor efter förlossningen är oberoende riskfaktorer för perforation (se avsnitt 4.4). I kliniska prövningar med Mirena, som exkluderade ammande kvinnor, var frekvensen för perforation ”sällsynt”.

En separat studie med 362 kvinnor som använt Mirena i mer än 5 år visade på en konsekvent biverkningsprofil under år 6 till 8.

#### Infektioner och infestationer

Fall av sepsis (inklusive sepsis orsakad av grupp A-streptokocker) har rapporterats efter insättning av intrauterina inlägg (se avsnitt 4.4).

#### Tillstånd under graviditet, puerperiet och perinatalt

Om en kvinna blir gravid med ett intrauterint inlägg in situ ökar den relativa risken för ektopisk graviditet (se avsnitt 4.4).

#### Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Vid användning av intrauterina inlägg har även fall av bröstcancer (okänd frekvens; se avsnitt 4.4) rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Ej relevant.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Plastspiral med progesteron  
ATC-kod: G02BA03

Levonorgestrel är ett progestin med antiöstrogen effekt som används inom gynekologin på olika sätt: som progestinkomponent i hormonterapi och kombinerade orala preventivmedel samt ensamt i minipiller och i subdermala implantat. Mirena frisätter levonorgestrel direkt i livmodern. Detta möjliggör en mycket låg, daglig dos eftersom hormonet frisätts direkt till målorganet. Levonorgestrelkoncentrationen i plasma är således mindre än med andra preventivmetoder.

Mirena fungerar särskilt som ett lokalt progestin i livmoderhålan. Den höga levonorgestrelkoncentrationen i endometriet nedreglerar östrogen- och gestagenreceptorerna i endometriet. Detta gör endometriet relativt okänsligt för cirkulerande östradiol och en uttalad antiproliferativ effekt kan ses. Morfologiska förändringar i endometriet och en svag, lokal främmande kroppsreaktion observeras i samband med användning. Förtjockning av cervixsekretet förhindrar spermernas passage genom cervikalkanalen. Den lokala miljön i livmoder och ägglodare hämmar dessutom spermernas mobilitet och funktion och förhindrar därmed även befruktning. Ovulationen hämmas hos en del kvinnor.

Den antikonceptionella effekten hos Mirena har undersökts i 5 omfattande kliniska prövningar där 3 330 kvinnor som använde Mirena deltog. Pearl Index var cirka 0,2 vid 1 års användning och det kumulativa graviditetstalet under 5 år var 0,7 %. Den antikonceptionella effekten hos Mirena vid användning längre än 5 år har studerats i en klinisk studie med 362 kvinnor, där 221 kvinnor fullföljde år 8. Vid användning av Mirena under år 6 till 8 var Pearl Index 0,28 [95 % konfidensintervall (0,03; 1,00)]. Den antikonceptionella effekten av Mirena sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Kumulativt graviditetstal (%) och Pearl Index

År	Kumulativt graviditetstal (%)* (95 % konfidensintervall)	Pearl Index (95 % konfidensintervall)
<b>Antikonceptionell effekt under år 1–5</b> (N = 3 330, Sammanslagen data från antikonceptionsstudier vid upp till 5 års användning)		
År 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
År 1–5	0,71 (0,37; 1,33)	
<b>Antikonceptionell effekt under år 6 till 8</b> (N=362, Mirena Extension Trial)		
År 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
År 7		0,40 (0,01; 2,25)
År 8		0,00 (0,00; 1,90)
År 6 till 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

\* Kaplan Meier-metoden

Det kumulativa graviditetstalet innefattar också graviditeter orsakade av oupptäckta utsötningar och perforationer. Liknande antikonceptionell effekt har rapporterats i en stor prövning efter marknadsintroduktion där fler än 17 000 kvinnor hade använt Mirena. Eftersom användning av Mirena inte är beroende av någon daglig behandlingsföljsamhet liknar graviditetsfrekvens vid ”typisk användning” den som observerats i kontrollerade kliniska prövningar (perfekt användning).

Mätt i kontinuitetstal har Mirena-metoden tolererats lika bra i preventiv användning som kopparspiral. Efter ett år är kontinuitetstalet ca 80 %.

Användningen av intrauterina inlägg som frisätter levonorgestrel påverkar inte den framtida fertiliteten. Efter uttag av inlägget återgår fertiliteten till samma nivå som hos kvinnor som inte har någon antikonception. Cirka 80 % av kvinnorna som hade graviditetsönskan blev gravida inom 12 månader efter uttaget.

Menstruationscykeln påverkas av den direkta effekten av levonorgestrel på endometriet och regleras inte av ovariefunktionen. Det finns ingen klar skillnad i follikelutveckling, ovulation eller östradiol- och progesteronproduktion hos kvinnor med olika blödningsmönster. Initialt kan det förekomma en ökning av spotting under de första månadernas användning till följd av hämningen av proliferationen i endometriet. Därefter ger den kraftiga endometriesuppressionen kortare och sparsammare menstruationsblödningar vid användning av Mirena. Sparsamma blödningar utvecklas ofta till oligomenorré eller amenorré. Ovariefunktionen är ofta normal och östradiolnivåerna bibehålls, även vid amenorré hos kvinnor som använder Mirena.

Mirena är utvecklat särskilt för kvinnor som behöver långvarig, effektiv antikonception. Mirena kan med framgång användas vid menorrhagi. Hos menorrhagiska kvinnor minskade blödningsmängden med 62–94 % efter tre månaders användning och med 71–95 % efter 6 månaders användning. I jämförelse med endometriell ablation eller resektion minskar Mirena lika effektivt blödningsmängden i upp till 2 år. Minskad blödningsmängd leder till ökat hemoglobinvärde. Menorrhagi förorsakad av submukösa myom verkar inte svara lika bra på Mirena. Mirena minskar i likhet med orala preventivmedel dysmenorré.

Effekten av Mirena vid behandling av menorrhagi och lokalbehandling med progestin vid substitutionsbehandling med östrogen beror på att levonorgestrel inaktiverar proliferationen i endometriet. Endometriehyperplasi har inte observerats under en 12 månaders studie. Liknande inaktivering av proliferationen har uppnåtts hos patienter som har använt östrogen oralt, transdermalt eller subkutant. Mängden levonorgestrel som Mirena frisätter är tillräcklig för att förhindra proliferationen i endometriet i 5 år.

Mirena har förhindrat endometriehyperplasi lika bra som när östrogen har använts antingen oralt eller transdermalt. Den observerade årliga hyperplasifrekvensen under enbart östrogenbehandling har varit upp till 20 %. I kliniska prövningar med totalt 634 perimenopausala och postmenopausala kvinnor som använder Mirena rapporterades inte något fall av endometriehyperplasi under observationstiden som varierade från 1 upp till 5 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levonorgestrel frisätts lokalt i livmoderkaviteten. De beräknade frisättningsfrekvenserna *in vivo* vid olika tidpunkter anges i tabell 5.

Tabell 5: Beräknade frisättningshastigheter *in vivo* för Mirena

Tid	Beräknad frisättningshastighet <i>in vivo</i> [mikrog/24 timmar]
24 dagar efter insättning	21
60 dagar efter insättning	21
1 år efter insättning	19
3 år efter insättning	14
5 år efter insättning	11

8 år efter insättning	7
Genomsnitt över 1 år	20
Genomsnitt över 3 år	18
Genomsnitt över 5 år	15
Genomsnitt över 8 år	13

### Absorption

Mätningar av koncentrationen i serum visar att levonorgestrel frisätts i livmodern utan fördröjning efter insättning. Frisatt levonorgestrel är fullständigt systemiskt tillgängligt.

Efter insättning av Mirena kan levonorgestrel spåras i serum/plasma efter 1 timme. Den maximala koncentrationen 180 ng/l (variationskoefficient CV 38,3 %) uppnås inom 2 veckor efter insättning. Som en följd av den minskande frisättningsgraden minskar geometriskt medelvärde av serum/plasmakoncentration av levonorgestrel kontinuerligt, vilket visas i tabell 6.

Tabell 6: Total plasmakoncentration av levonorgestrel:

Tid	Total plasmakoncentration (ng/l) (geometrisk variationskoefficient CV %)
24 dagar efter insättning	175 (37,6)
2 månader efter insättning	169 (37,1)
1 år efter insättning	159 (37,4)
3 år efter insättning	139 (37,8)
5 år efter insättning	123 (38,2)
8 år efter insättning	100 (39,9)

Den höga lokala läkemedelsexponeringen i livmoderkaviteten är viktig för den lokala effekten av Mirena på endometriet och leder till en stor koncentrationsgradient via endometriet till myometriet (gradienten endometriet till myometriet >100-faldigt) och till låga koncentrationer av levonorgestrel i serum (gradienten endometriet till serum >1 000-faldigt).

De systemiska effekterna av progestogen är små på grund av låga läkemedelskoncentrationer i plasma.

### Distribution

Farmakokinetiken för levonorgestrel har undersökts och rapporterats i stor omfattning i litteraturen. Peroralt administrerat levonorgestrel absorberas snabbt och fullständigt och dess absoluta biotillgänglighet är cirka 90 %. Levonorgestrel är ospecifikt bundet till serumalbumin och specifikt till könshormonbindande globulin (SHBG). Mindre än 2 % av cirkulerande levonorgestrel förekommer som fri steroid. Levonorgestrel binder sig med hög affinitet till SHBG. Därför medför ändringar i koncentrationen av SHBG i serum en ökning (vid högre SHBG-koncentrationer) eller en minskning (vid låga koncentrationer SHBG) av den totala levonorgestrelkoncentrationen i serum. Koncentrationen av SHBG sjönk med i genomsnitt ca 20 % under de första 2 månaderna efter insättning av Mirena och förblev därefter stabil med endast en liten ökning fram till slutet av år 8. Vid användning under år 6 förblev koncentrationen av SHBG stabil.

Den uppskattade genomsnittliga distributionsvolymen för levonorgestrel är cirka 106 liter.

Kroppsvikten och koncentrationen av SHBG i serum har visat sig påverka den systemiska koncentrationen av levonorgestrel, dvs. låg vikt och/eller hög koncentration av SHBG ökar koncentrationen av levonorgestrel. Hos kvinnor i reproduktiv ålder med låg kroppsvikt (37–55 kg) är den genomsnittliga serumkoncentrationen cirka 1,5 gång högre än normalt.

Hos postmenopausala kvinnor som använder Mirena tillsammans med en icke-peroral östrogenbehandling minskar median serumkoncentration av levonorgestrel från 257 pg/ml (25:e till 75:e percentilen: 186 pg/ml till 326 pg/ml) vid 12 månader till 149 pg/ml (122 pg/ml till 180 pg/ml) vid 60 månader. När Mirena används tillsammans med peroral östrogenbehandling är serumkoncentrationen av levonorgestrel vid 12 månader högre och är cirka 478 pg/ml (341 pg/ml till 655 pg/ml), som följd av induktion av SHBG genom oral östrogenbehandling.

### Metabolism

Levonorgestrel metaboliseras till stor del. De viktigaste metaboliseringsvägarna är reduktionen av  $\Delta 4$ -3-oxogruppen och hydroxyleringar vid positionerna  $2\alpha$ ,  $1\beta$  och  $16\beta$ , följt av konjugering. Dessutom är CYP3A4 involverat i levonorgestrels oxidativa metabolism. Tillgängliga *in vitro* data tyder på att CYP-medierade biotransformationsreaktioner kan vara av mindre betydelse för levonorgestrel jämfört med reduktion och konjugering.

### Eliminering

Totalt clearance för levonorgestrel i plasma är cirka 1,0 ml/min/kg. Endast spår mängder av levonorgestrel utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i feces och urinen i lika stora mängder. Halveringstiden, som huvudsakligen är relaterad till metaboliter, är cirka 1 dygn.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för levonorgestrel är beroende på koncentrationen av SHBG, som i sin tur påverkas av östrogen och androgen. En minskning av koncentrationen av SHBG leder till en minskning av den totala koncentrationen levonorgestrel i serum, detta tyder på en icke-linjär farmakokinetik för levonorgestrel med avseende på tiden. Eftersom Mirena huvudsakligen verkar lokalt, förväntas effekten av Mirena inte påverkas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på studier av levonorgestrels säkerhetsfarmakologi, farmakokinetik och toxicitet, inklusive genotoxicitet och karcinogena potential. Levonorgestrel är ett progestin som används i stor omfattning och har även en känd antiöstrogen aktivitet. Säkerheten vid systemisk användning är väl känd. Studier på apa med intrauterin tillförsel av levonorgestrel i 9 till 12 månader bekräftade lokal farmakologisk aktivitet med god lokal tolerans utan tecken på systemisk toxicitet. Ingen embryotoxicitet observerades hos kanin efter intrauterin tillförsel av levonorgestrel.

Säkerhetsutvärderingen för elastomer-komponenterna i hormonbehållaren, polyetylen- och polypropylenmaterialet samt kombinationen av elastomer och levonorgestrel är baserad på både en utvärdering av genetisk toxicologi generellt med *in vitro*- och *in vivo*-tester och på biokompatibilitetstester på mus, råtta, marsvin och kanin och *in vitro*-tester har inte påvisat någon biologisk inkompatibilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hormon-elastomerkärna:	polydimetylsiloxan kiseldioxid
T-stomme:	polyeten, bariumsulfat
Uttagstråd:	polyeten, järnoxid (E 172)



## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Mirena är en T-formad enhet med en hormoninnehållande matris på den vertikala delen av en polyetenstomme. Inläggets vertikala stomme finns inuti insättningsröret och de horisontella armarna är fritt synliga.

### Mirena intrauterint inlägg i införare:

Förpackningen innehåller ett intrauterint inlägg och en införare. Införaren består av ett insättningsrör, en kolv, en ring/markör, en glidare och ett handtag. Produkten är individuellt förpackad i en termoformad tryckförpackning. Förpackningens klara membran är av APET- eller PETG-plast och det vita membranet är av polyeten.

### Mirena intrauterint inlägg i insättningsrör:

Förpackningen innehåller ett intrauterint inlägg och ett insättningsrör. Insättningsröret består av ett insättningsrör, en ring/markör och en kolv. Produkten är förpackad i en påse som kan rivas upp. Påsens vita sida är av PE-plast och den genomskinliga sidan ett membran av PE/PET-plast.

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Produkten levereras i en steril förpackning som inte får öppnas förrän Mirena ska sättas in. Varje inlägg ska hanteras under aseptiska förhållanden. Om sömmen på förpackningen är öppen ska produkten inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer Oy, Pansiovägen 47, 20210 Åbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10212

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9.5.1990

Datum för den senaste förnyelsen: 16.6.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.3.2023