

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mirena 20 mikrogram/24 timer intrauterint innlegg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mirena inneholder 52 mg levonorgestrel. Gjennomsnittlig frigjøres ca. 20 mikrogram/24 timer *in vivo* i løpet av det første året.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intrauterint innlegg.

Det intrauterine innlegget med levonorgestrel består av en hvit, eller nesten hvit legemiddelkjerne som er dekket med en halvt gjennomskinnelig membran festet på den vertikale enden av et T-formet skjelett. Det hvite T-formede skjelettet har et øye i den ene vertikale enden, og to horisontale armer i den andre. Brune uttakstråder er festet i øyet. Det T-formede skjelettet inneholder bariumsulfat som gjør det synlig ved røntgenundersøkelse. Den vertikale enden av det intrauterine innlegget dras inn i innføringshylsteret. Det intrauterine innlegget og innføringshylsteret skal være fri for synlige urenheter.

Innlegget er laget av en polyetylenstamme med hormonkjerne bestående av en blanding av polydimetylsiloksan og levonorgestrel rundt den vertikale armen. Hormonkjernen er dekket av en polydimetylsiloksan membran som regulerer frigjøring av levonorgestrel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Antikonsepsjon

Idiopatisk menoragi

Beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Mirena settes inn i livmorhulen. Den er effektiv i 8 år for indikasjonen antikonsepsjon og 5 år for indikasjonene idiopatisk menoragi og beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen. For tidspunkt for fjerning/bytte, se avsnittet «Fjerning/bytte».

I ytteresken ligger Mirena sammen med et pasientkort. Fyll ut pasientkortet og gi dette til pasienten etter innsettingen.

Ved hormonell substitusjonsterapi brukes innlegget i kombinasjon med perorale eller transdermale østrogenpreparater uten progestogener.

Innsetting og fjerning/bytte

Innsetting

Det anbefales på det sterkeste at Mirena kun settes inn av helsepersonell som har erfaring med innsetting av Mirena, og/eller har fått tilstrekkelig opplæring i innsetting av Mirena.

Før innsetting skal pasienten undersøkes grundig for å oppdage eventuelle kontraindikasjoner mot innsetting av et intrauterint innlegg. Utelukk graviditet før innsetting. Vurder muligheten for egglosning og unnfangelse før bruk av dette produktet. Mirena er ikke egnet som postkoitalt prevensjonsmiddel (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4 under Medisinsk undersøkelse/konsultasjon).

Tabell 1: Når skal Mirena settes inn hos kvinner i fertil alder

Starte med Mirena	- Mirena settes inn i livmorhulen innen 7 dager etter første dag i menstruasjonen. Mirena vil da gi prevensjonsbeskyttelse fra innsetting, og ingen ytterligere prevensjonsmetode trengs. - Hvis innsetting innen 7 dager etter første dag i menstruasjonen ikke er mulig, eller kvinnen ikke har regelmessig menstruasjon, kan Mirena settes inn når som helst i menstruasjonssyklusen, forutsatt at helsepersonell pålitelig kan utelukke muligheten for graviditet. Imidlertid vil da prevensjonsbeskyttelsen umiddelbart etter innsetting ikke være pålitelig sikret. Derfor bør en barrieremetode for unnfangelse brukes, eller pasienten må avstå fra å ha vaginalt samleie i de neste 7 dagene, for å hindre graviditet.
Innsetting post partum	I tillegg til instruksjonene over (Starte med Mirena): Innsetting post partum bør utsettes inntil fullstendig involusjon av uterus er oppnådd, men ikke tidligere enn 6 uker etter fødsel. Hvis involusjonen er betydelig forsinket, må det vurderes å vente i opptil 12 uker post partum.
Innsetting etter abort i første trimester	Mirena kan settes inn umiddelbart etter abort i 1. trimester. I så fall trengs det ingen ytterligere prevensjon.
Bytte ut Mirena	Mirena kan erstattes med et nytt innlegg når som helst under menstruasjonssyklusen. I så fall trengs det ingen ytterligere prevensjon.
Bytte fra en annen prevensjonsmetode (f.eks. kombinert hormonprevensjon, implantat)	- Mirena kan settes inn umiddelbart hvis det er rimelig sikkert at kvinnen ikke er gravid. - Behov for ytterligere prevensjon: Hvis det har gått mer enn 7 dager siden siste menstruasjonsblødning begynte, skal kvinnen avstå fra å ha vaginalt samleie, eller hun må bruke ytterligere prevensjon, i de neste 7 dagene.

Hvis innsettingen er vanskelig og/eller ved eksepsjonell smerte eller blødning under eller etter innsetting, skal mulig perforasjon vurderes og passende tiltak igangsettes, slik som fysisk undersøkelse og ultralyd.

Etter innsetting skal kvinnen undersøkes på nytt etter 4 til 12 uker for å kontrollere trådene og sikre at enheten er riktig plassert. Det kan hende at en fysisk undersøkelse alene (inkludert sjekking av tråder) ikke er tilstrekkelig for å utelukke delvis perforasjon.

Fjerning/erstatning

Antikonsepsjon: Innlegget bør tas ut eller byttes etter 8 år.

Fortsette med prevensjon etter fjerning

- Dersom kvinnen ønsker å fortsette med samme prevensjonsmetode, kan det settes inn et nytt innlegg umiddelbart etter at det forrige er tatt ut.
- Dersom kvinnen ikke ønsker å fortsette å bruke samme metode, men ikke ønsker å bli gravid, bør innlegget tas ut i løpet av de første 7 dagene av menstruasjonen hos kvinner i fertil alder, forutsatt at kvinnen har regelmessige menstruasjoner. Dersom innlegget fjernes på et annet tidspunkt i syklusen eller kvinnen ikke har regelmessige menstruasjoner og kvinnen har hatt samleie i løpet av den siste uken, er det risiko for at hun kan bli gravid. For å sikre kontinuerlig prevensjonseffekt må barriereprevensjon brukes (som kondom), med oppstart minst 7 dager før fjerning. Etter fjerning skal den nye prevensjonsmetoden startes umiddelbart (følg bruksanvisningen for den nye prevensjonsmetoden).

Idiopatisk menoragi: Innlegget bør tas ut eller byttes dersom symptomer på idiopatisk menoragi har kommet tilbake. Dersom symptomene ikke har kommet tilbake etter 5 års bruk, kan fortsatt bruk av innlegget vurderes. Ta ut eller bytt innlegget senest etter 8 år.

Mirena tas ut ved å trekke forsiktig i trådene med tang. Bruk av overdreven kraft / skarpe instrumenter under fjerning kan forårsake brudd på innlegget. Etter at Mirena er tatt ut bør det sjekkes om innlegget er intakt og har blitt helt fjernet. I tilfeller der fjerning av innlegget er vanskelig, er det rapportert enkelttilfeller der innsettingsrøret har glidd over de horisontale armene og holdt dem skjult inne i røret. Denne situasjonen krever ingen videre oppfølging dersom det kan stadfestes at det intrauterine innlegget er intakt. Knottene på de horisontale armene forhindrer vanligvis at innsettingsrøret løsriver seg helt fra det T-formede skjelettet. Dersom trådene ikke er synlige, skal posisjonen til innlegget fastslås ved hjelp av ultralyd eller annen metode. Hvis innlegget fortsatt er i livmorhulen, kan det tas ut med smal tang. I så fall kan det være nødvendig med en dilatasjon av cervikalkanalen eller andre kirurgiske inngrep.

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Mirena leveres i en steril pakning som ikke skal åpnes før umiddelbart før innsettingen. Produktet skal håndteres aseptisk. Dersom forseglingen av den sterile pakningen er brutt, bør produktet kasseres. Spesiell instruksjon for innsetting finnes i pakningen.

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner/pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Mirena før menarke.

Eldre

Mirena er ikke undersøkt hos kvinner over 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Mirena er kontraindisert hos kvinner med akutt leversykdom eller levertumor (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Mirena er ikke undersøkt hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Konstatert eller mistenkt graviditet
- Progestogenavhengige tumorer, f.eks. brystkreft
- Nåværende eller tilbakevendende bekkeninfeksjon
- Cervisitt
- Infeksjon i nedre genitalier
- Post partum endometritt
- Infeksjon etter abort i løpet av de tre siste månedene
- Tilstander som øker mottakelighet for infeksjoner
- Cervikal dysplasi
- Malignitet i uterus eller cervix
- Udiagnostisert unormal uterin blødning
- Medfødt eller ervervet uterin anomali, inklusive myomer dersom de påvirker livmorhulen
- Akutt leversykdom eller levertumorer
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Etter konsultasjon med spesialist bør Mirena brukes med forsiktighet, eller man bør vurdere å ta ut innlegget, hvis en eller flere av de følgende tilstandene foreligger eller oppstår for første gang:

- migrene, fokal migrene med asymmetrisk synstap eller andre symptomer som tyder på forbigående cerebral iskemi
- svært alvorlig hodepine
- gulsott
- markert økning i blodtrykket
- alvorlig hjerte-karsykdom, som slag eller myokardinfarkt
- akutt venøs tromboembolisme

Mirena bør brukes med forsiktighet hos kvinner med medfødt hjertesykdom eller hjerteklaffsykdom med risiko for infeksøs endokarditt.

Lavdosepreparater med levonorgestrel kan påvirke glukosetoleransen, og blodsukkernivået bør overvåkes hos diabetikere. Det er imidlertid vanligvis ikke behov for å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker Mirena.

Uregelmessige blødninger kan maskere visse symptomer og tegn til endometriepolypper eller kreft. I slike tilfeller må diagnostiske tiltak overveies.

Mirena er ikke førstehåndsmetode for postmenopausale kvinner med uttalt uterusatrofi.

Bruk av Mirena ved substitusjonsbehandling med østrogen

Når Mirena brukes ved substitusjonsbehandling med østrogen skal sikkerhetsinformasjonen for legemidlet med østrogen også følges.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før livmorinnlegget settes inn skal kvinnen informeres om effekt og risiko, inkludert tegn og symptomer på denne risikoen slik det er beskrevet i pakningsvedlegget, samt bivirkninger ved bruk av Mirena. Det skal utføres en fysisk undersøkelse, inkludert gynekologisk undersøkelse og undersøkelse av brystene. Cervikalutstryk skal utføres etter behov i henhold til helsepersonellens vurderinger.

Når Mirena anvendes som beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen, bør en fullstendig anamnese, inkludert familieanamnese, foretas. I løpet av behandlingen, anbefales jevnlig legekontroller med frekvens og type tilpasset den enkelte kvinne. Kvinner bør informeres om hvilke forandringer i brystene som skal rapporteres til lege eller sykepleier. Undersøkelser, inkludert mammografi, bør utføres i samsvar med gjeldende screeningpraksis, modifisert i henhold til den enkeltes kliniske behov. Kvinner som mottar substitusjonsbehandling med østrogen, bør monitoreres nøye over tid med hensyn på fordeler og ulemper. Kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler for østrogenpreparat som brukes samtidig, bør overvåkes spesielt.

Graviditet og seksuelt overførbare sykdommer må utelukkes, og behandling av underlivsinfeksjoner må være avsluttet. Livmorens plassering og livmorhulens størrelse skal fastslås.

Det er spesielt viktig at innlegget plasseres i fundus for å få en jevn fordeling av progestogenet i endometriet, forhindre utstøtning og gi maksimal effekt. Instruksjonene for innsetting bør derfor følges nøye. Ettersom innsettingsteknikken er annerledes enn for andre innlegg, bør det legges spesiell vekt på opplæring i riktig innsettingsteknikk. Innsetting og fjerning kan medføre noe smerte og blødning. Prosedyren kan føre til at pasienten besvimer som følge av en vasovagal reaksjon eller krampeanfall hos kvinner med epilepsi. I kliniske studier anvendes dilatasjon av cervix og/eller paracervikalblokk hos 18 % av peri- og postmenopausale kvinner. 35 % av kvinnene opplevde mer enn mild/svak smerte ved innsetting.

Ny legeundersøkelse bør foretas 4-12 uker etter innsetting, deretter 1 gang hvert år, eller oftere dersom klinisk indisert.

Mirena er ikke egnet som postkoitalt prevensjonsmiddel.

Ettersom uregelmessige blødninger/sporblødninger er vanlig i løpet av de første månedene av behandlingen, bør patologiske tilstander i endometriet utelukkes før innsetting. Patologiske tilstander i endometriet må utelukkes hos kvinner som har en Mirena satt inn fra før, og som får blødningsforstyrrelser etter påbegynt substitusjonsbehandling med østrogen. Dersom det utvikles uregelmessige blødninger ved langtidsbehandling, bør det også foretas egnede diagnostiske tiltak.

Uregelmessige blødninger/amenoré

Mindre hyppige blødninger og/eller amenoré utvikles gradvis hos henholdsvis 57 % og 16 % av kvinner i fertil alder i løpet av det første året Mirena brukes. På slutten av det åttende året forekom mindre hyppige blødninger og amenoré hos henholdsvis 26 % og 34 % av kvinner som bruker Mirena. Graviditet bør utelukkes dersom menstruasjon ikke inntreffer innen 6 uker etter sist påbegynte menstruasjon. Graviditetstesten behøver ikke gjentas hos kvinner med amenoré dersom ikke andre symptomer tyder på graviditet.

Når Mirena brukes i kombinasjon med kontinuerlig substitusjonsbehandling med østrogen, minsker blødningsforstyrrelsene hos de fleste kvinner det første året. I løpet av månedene 10-12 er 40 % av kvinnene blødningsfrie.

Bekkeninfeksjon

Innsettingsrøret beskytter Mirena mot mikrobiell kontaminering under innsettingen og er utformet slik at infeksjonsrisikoen minimeres. Hos brukere av intrauterine innlegg med kobber er hyppigheten av bekkeninfeksjon høyest den første måneden etter innsetting og avtar deretter. En kjent risikofaktor som kan øke sjansen for bekkeninfeksjon er hyppig bytte av seksualpartner. Bekkeninfeksjon kan få alvorlige følger og kan påvirke fertilitet og øke risikoen for ektopisk graviditet. Som ved andre gynekologiske eller kirurgiske inngrep kan alvorlig infeksjon eller sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) oppstå etter innsetting av intrauterine innlegg, selv om dette oppstår svært sjelden.

Ved tilbakevendende endometritt eller bekkeninfeksjoner eller hvis en akutt infeksjon er alvorlig eller ikke lar seg behandle innen noen dager, må innlegget fjernes.

Bakteriologiske undersøkelser må utføres og oppfølging anbefales, selv ved milde infeksjonssymptomer.

Utstøting

I kliniske studier med Mirena for indikasjonen antikonsepsjon var insidensen av utstøting lav (<4 % av innføringer) og i samme område som rapportert for andre intrauterine innlegg. Symptomer på delvis eller fullstendig utstøting av Mirena kan være blødninger eller smerter. Et innlegg kan imidlertid støtes ut av livmorhulen uten at kvinnen merker dette, og føre til manglende preventiv beskyttelse. Ettersom Mirena reduserer blødningsmengden under menstruasjon, kan økt blødningsmengde være tegn på utstøting.

Faren for utstøting er større hos

- kvinner med tidligere kraftige menstruasjonsblødninger (inkludert kvinner som bruker Mirena til behandling av kraftig menstruasjonsblødning)
- kvinner med en større kroppsmasseindeks enn normalt på tidspunktet for innføring; denne risikoen øker gradvis med økende kroppsmasseindeks

Kvinner bør instrueres om mulige tegn på utstøting og hvordan hun skal kontrollere trådene til Mirena, og rådes til å kontakte helsepersonell dersom hun ikke finner trådene. Et barriereprevensjonsmiddel (for eksempel kondom) bør brukes til plasseringen av Mirena er bekreftet.

Delvis utstøting kan redusere effekten av Mirena.

Et delvis utstøtt Mirena skal tas ut. Et nytt innlegg kan settes inn samtidig som det andre tas ut, dersom graviditet har blitt utelukket.

Perforasjon

Innlegget kan, særlig under innsettingen, perforere eller penetrere livmoren eller livmorhalsen, selv om dette kanskje ikke oppdages før noe senere. Dette kan redusere effekten av Mirena. Innlegget må da fjernes, og kirurgi kan være nødvendig.

I en stor prospektiv, sammenlignende, ikke-intervensjons-, kohortstudie med brukere av intrauterint innlegg (n = 61 448 kvinner) var insidensen av perforasjon, i løpet av en 1-årig observasjonsperiode, 1,3 (95 % KI: 1,1–1,6) per 1000 innsetninger i hele kohorten: 1,4 (95 % KI: 1,1–1,8) per 1000

innsetninger i Mirena-kohorten og 1,1 (95 % KI: 0,7–1,6) per 1000 innsetninger i kohorten med intrauterint innlegg av kobber.

Studien viste at både amming på tidspunktet for innsetting og innsetting opptil 36 uker etter fødsel var forbundet med økt risiko for perforasjon (se Tabell 2). Begge risikofaktorene var uavhengig av hvilken type intrauterint innlegg som ble satt inn.

Tabell 2: Insidens av perforasjon per 1000 innsetninger for hele kohorten observert i løpet av 1 år, stratifisert på amming og tid siden fødsel (for kvinner som har født)

	Ammet ved innsetting	Ammet ikke ved innsetting
Innsetting ≤36 uker etter fødsel	5,6 (95 % KI 3,9–7,9, n=6047 innsetninger)	1,7 (95 % KI 0,8–3,1, n=5927 innsetninger)
Innsetting >36 uker etter fødsel	1,6 (95 % KI 0,0–9,1, n=608 innsetninger)	0,7 (95 % KI 0,5–1,1, n=41 910 innsetninger)

Ved forlengelse av observasjonsperioden til 5 år for en undergruppe i denne studien (N = 39 009 kvinner med Mirena eller intrauterint innlegg med kobber. For 73 % av disse kvinnene var informasjon tilgjengelig for hele oppfølgingsperioden på 5 år), var observert insidens av perforasjon ved ethvert tidspunkt i løpet av 5-årsperioden 2,0 (95 % KI: 1,6-2,5) per 1000 innsetninger. Amming på tidspunktet for innsetting og innsetting i opptil 36 uker etter fødsel ble bekreftet som risikofaktorer også i undergruppen som fikk oppfølging i 5 år.

Risikoen for perforasjon kan være økt hos kvinner med fiksert retrovertert uterus.

Ny undersøkelse etter innsetting bør gjøres iht. veiledningen som er angitt ovenfor, under “Medisinsk undersøkelse/konsultasjon”. Denne kan tilpasses som klinisk indisert hos kvinner med risikofaktorer for perforasjon.

Brystkreft

En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier viste en svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, hovedsakelig preparater med østrogen-progestogen. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er stigningen i antall brystkrefttilfeller hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjons-p-piller, liten i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Risikoen for å få diagnostisert brystkreft ved bruk av p-piller med kun progestogen er sannsynligvis tilsvarende som ved bruk av kombinasjons-p-piller. For preparater med kun progestogen er imidlertid bevisene basert på en mye mindre populasjon, og er derfor ikke så tydelige som for kombinasjons-p-piller.

Tilgjengelige data viser at Mirena ikke øker risikoen for brystkreft hos premenopausale kvinner under 50 år. På grunn av begrenset eksponering i Mirenastudier av indikasjonen beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen, er tilgjengelige data ikke tilstrekkelige for å bekrefte eller avkrefte risikoen for brystkreft ved bruk av Mirena ved denne indikasjonen.

Risiko hos post-menopausale kvinner

Risiko for brystkreft er økt hos postmenopausale kvinner som bruker systemisk (dvs. peroral eller transdermal) hormonsubstitusjonsbehandling. Risikoen er høyere ved kombinert østrogen-progestogen substitusjonsbehandling enn ved substitusjonsbehandling med østrogen alene. Preparatomtalen for behandlingens østrogenkomponent bør også konsulteres for ytterligere informasjon.

Ektopisk graviditet

Det foreligger økt risiko for ektopisk graviditet hos kvinner som tidligere har hatt ektopisk graviditet, som har gjennomgått kirurgiske inngrep i egglederne eller som har hatt bekkeninfeksjoner. Mulig ektopisk graviditet bør vurderes ved underlivssmerter, spesielt dersom menstruasjoner uteblir eller dersom kvinner med amenoré får blødninger.

Den absolutte risikoen for ektopisk graviditet hos brukere av Mirena er lav, fordi sannsynligheten for å bli gravid med Mirena er redusert sammenlignet med kvinner som ikke bruker prevensjon. I en stor prospektiv, sammenlignende, ikke-intervensjons-, kohortstudie med en observasjonsperiode på 1 år, var frekvensen av ektopisk graviditet ved bruk av Mirena 0,02 %. I kliniske studier var den absolutte frekvensen av ektopiske graviditeter hos brukere av Mirena ca. 0,1 % per år, sammenlignet med 0,3–0,5 % per år hos kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom en kvinne blir gravid med Mirena in situ, er imidlertid den relative sannsynligheten for ektopisk graviditet økt.

Tråder som forsvinner

Dersom uttakstrådene ikke er synlige i livmorhalsen ved en oppfølgingsundersøkelse, må en eventuell graviditet utelukkes. Trådene kan ha blitt trukket inn i livmoren eller cervikalkanalen og kan bli synlige igjen ved neste menstruasjon. Dersom graviditet er utelukket, kan trådene vanligvis lokaliseres ved forsiktig undersøkelse med et egnet instrument. Dersom de ikke kan lokaliseres, bør muligheten for utstøting eller perforasjon vurderes. Ultralydundersøkelse kan brukes for å bekrefte innleggets posisjon. Dersom ultralydundersøkelse ikke kan utføres eller ikke er vellykket, kan røntgenundersøkelse benyttes for å lokalisere innlegget.

Cyster på eggstokkene

Ettersom den kontraseptive effekten av Mirena hovedsakelig skyldes dets lokale effekt, er det vanlig med ovulatoriske sykler med follikkelruptur hos kvinner i fertil alder. Iblant forsinkes follikkelatresien, og follikkelutviklingen fortsetter. Disse forstørrede folliklene kan ikke skilles klinisk fra cyster på eggstokkene. Cyster på eggstokkene er rapportert som bivirkning hos ca. 7 % av kvinnene som bruker Mirena. De fleste av disse folliklene er asymptomatiske, selv om noen kan medføre underlivssmerter eller dyspareuni.

I de fleste tilfellene forsvinner cystene på eggstokkene spontant i løpet av to til tre måneder. Dersom dette ikke skjer, anbefales fortsatte ultralydundersøkelser og andre diagnostiske/terapeutiske tiltak. I sjeldne tilfeller kan det være nødvendig med kirurgisk inngrep.

Psykiatriske lidelser

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte helsepersonell ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Forsiktighetsregler ved fjerning

Bruk av overdreven kraft / skarpe instrumenter under fjerning kan forårsake brudd på innlegget (se pkt. 4.2). Etter at Mirena er tatt ut bør det sjekkes om innlegget er intakt og har blitt helt fjernet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan forekomme interaksjoner med legemidler som induserer eller hemmer mikrosomale enzymer og som kan føre til økt eller nedsatt clearance av kjønns hormoner.

Substanser som gir økt clearance av levonorgestrel, f.eks.:

Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbammat, griseofulvin og preparater som inneholder Johannesurt/prikkperikum. Disse legemidlenes innvirkning på effekten av Mirena er ukjent, men den er sannsynligvis ikke av stor betydning på grunn av den lokale virkningsmekanismen.

Substanser med ulike effekter på clearance av levonorgestrel:

Samtidig administrering av kjønns hormoner, mange HIV/HVC-proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av progestogener (progestin).

Substanser som reduserer clearance av levonorgestrel, (enzymhemmere), f.eks.:

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere, slik som soppmidler av azoltypen (f.eks. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonene av progestin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av Mirena er kontraindisert under pågående eller mistenkt graviditet, se pkt. 4.3. Hvis kvinnen blir gravid ved bruk av Mirena, bør innlegget tas ut så snart som mulig, ettersom intrauterine antikonsepsjonsmidler som blir sittende in situ øker risikoen for spontanabort eller prematur fødsel. Fjerning av innlegget eller sondering av livmoren kan også resultere i spontanabort. Ektopisk graviditet skal utelukkes.

Dersom kvinnen ønsker å fortsette graviditeten og innlegget ikke kan tas ut, bør hun informeres om risikoene og eventuelle konsekvenser for barnet i tilfelle prematur fødsel. En slik graviditet må følges nøye opp. Kvinnen må få beskjed om å rapportere alle symptomer på komplikasjoner i graviditeten, f.eks. smerter i abdomen med feber.

I tillegg kan ikke økt risiko for viriliserende effekter hos et jentefoster på grunn av intrauterin eksponering for levonorgestrel utelukkes. Det har vært isolerte tilfeller av maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostere etter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditet med intrauterint innlegg med levonorgestrel på plass.

Amming

Daglig dose med levonorgestrel og konsentrasjon av levonorgestrel i blodet er lavere med Mirena enn med noe annet hormonelt prevensjonsmiddel, likevel er levonorgestrel påvist i morsmelk.

Ca. 0,1 % av levonorgestrel-dosen går over i morsmelk. Det er imidlertid lite sannsynlig at dosen som frigjøres når Mirena er satt inn i livmoren innebærer risiko for barnet. Det ser ikke ut til å være noen skadelig effekt på barnets vekst eller utvikling ved bruk av Mirena 6 uker etter post partum. Behandling bør likevel unngås de første seks ukene etter fødselen. Morsmelken synes ikke å bli påvirket kvalitativt eller kvantitativt av levonorgestrel i lave doser. Det er uvanlig at det oppstår blødninger hos ammende kvinner som bruker Mirena.

Fertilitet

Etter at Mirena er fjernet går kvinnes fertilitet tilbake til det normale (se pkt. 5.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier om påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er utført.

4.8 Bivirkninger

De fleste kvinner opplever forandringer i menstruasjonsmønsteret etter innsetting av Mirena. De første 90 dagene etter innsetting av Mirena etter menstruasjon opplever 22 % av kvinnene forlenget blødning og 67 % uregelmessige blødninger. Ved slutten av det første året reduseres andelen til henholdsvis 3 % og 19 %. Samtidig opplever 0 % amenoré og 11 % mindre hyppige blødninger de første 90 dagene. Ved slutten av det første året øker andelen til henholdsvis 16 % og 57 %. På slutten av det åttende året opplever 3 % og 10 % av brukere av Mirena henholdsvis forlenget blødning og uregelmessige blødninger. Amenoré oppstår hos 34 % og mindre hyppige blødninger hos 26 % av brukere av Mirena.

Når Mirena brukes samtidig med kontinuerlig substitusjonsbehandling med østrogen, utvikles gradvis et mønster uten blødninger hos de fleste kvinner i løpet av det første året.

Hyppigheten av bivirkninger som er rapportert med Mirena er oppsummert i tabellen nedenfor. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent. I tabell 3 nedenfor er bivirkninger angitt etter MedDRAs organklasser. Hyppigheten er basert på rådata for hendelser observert i kliniske studier for indikasjonene antikonsepsjon og idiopatisk menoragi/kraftige menstruasjonsblødninger, og omfatter 5091 kvinner og 12 101 kvinneår.

Bivirkninger i kliniske studier for indikasjonen beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen (omfatter 511 kvinner og 1218,9 kvinneår) ble observert med en lignende hyppighet med mindre annet er spesifisert med fotnoter.

Tabell 3: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhet inkludert utslett, urtikaria og angioødem
Psykiatriske		Nedstemthet/			

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Lidelser		depresjon Nedsatt libido			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Migrene			
Karsykdommer		Svimmelhet			
Gastrointestinale sykdommer	Smerter i abdomen/ bekken	Kvalme			
Hud- og underhudssykdommer		Akne Hirsutisme	Alopesi Kloasma/ hyperpigmentering i huden		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter **			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Blødningsforstyrrelser inkludert økte og reduserte menstruasjonsblødninger, sporblødninger, oligomenoré og amenoré Vulvovaginitt* Utflod fra skjeden*	Infeksjon i øvre genitalier Cyster på eggstokkene Dysmenoré Brystmerter ** Utstøting av intrauterint innlegg (helt eller delvis)	Perforasjon av livmoren***		
Undersøkelser		Vektøkning			Økt blodtrykk

Den mest egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og relaterte lidelser.

* Studier av endometribeholdelse: "vanlige"

** Studier av endometribeholdelse: "svært vanlige"

*** Denne frekvensen er basert på en stor prospektiv, sammenlignende, ikke-intervensjons-, kohortstudie med brukere av intrauterint innlegg, og viste at amming ved tiden for innsetting og innsetting i opptil 36 uker etter fødsel er risikofaktorer for perforasjon, som er uavhengige av hverandre (se pkt. 4.4). I kliniske studier med Mirena som ikke omfattet kvinner som ammet var frekvensen av perforasjon "sjeldne".

En separat studie med 362 kvinner som har brukt Mirena i mer enn 5 år, viste en konsistent bivirkningsprofil i år 6 til år 8.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Tilfeller av sepsis (inkludert sepsis forårsaket av streptokokkgruppe A) er sett etter innsetting av intrauterine innlegg (se pkt. 4.4).

Graviditet og forhold før og etter fødsel

Når en kvinne blir gravid med Mirena in situ, er den relative risikoen for ektopisk graviditet økt (se pkt. 4.4).

Partneren kan kjenne uttakstrådene ved samleie.

Brystsykdommer

Risikoen for brystkreft er ikke kjent når Mirena brukes som beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen. Tilfeller av brystkreft er rapportert (hyppighet ikke kjent, se pkt. 4.4).

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med innsetting og fjerning av Mirena: Smerter og blødninger ved innsetting og fjerning, vasovagal reaksjon med svimmelhet eller synkope relatert til innsetting. Prosedyren kan utløse krampeanfall hos pasienter med epilepsi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Livmorinnlegg med progestogen, ATC kode: G02B A03

Levonorgestrel er et progestogen med antiøstrogen effekt med allsidig gynekologisk anvendelse: Som progestogenkomponent i perorale antikonseptiva og i hormonell substitusjonsbehandling, eller for antikonsepsjon med kun progestogen i mini-piller og i subdermale implantater. Levonorgestrel kan også tilføres livmorhulen i form av et intrauterint innlegg. Dette muliggjør en svært lav, daglig dose, ettersom hormonet frigjøres direkte til målorganet.

Mirena har hovedsakelig lokale progestogene effekter i livmorhulen. Den høye levonorgestrel-konsentrasjonen i endometriet nedregulerer østrogen- og progestogenreseptorene. Dette minsker endometriets følsomhet for sirkulerende østradiol, og en uttalt antiproliferativ effekt kan observeres.

Morfologiske forandringer i endometriet og en svak lokal reaksjon på fremmedlegemet er observert i forbindelse med bruk av Mirena. Fortykkelse av slimhinnen hindrer spermien å passere gjennom cervikalkanalen. Det lokale miljøet i livmor og eggledere hemmer spermimobiliteten og -funksjonen og forhindrer befruktning. Ovulasjonen hemmes hos noen kvinner.

Prevensjonseffekten av Mirena er undersøkt i 5 omfattende kliniske studier hos 3330 kvinner. Prevensjonseffekten utover 5 år er undersøkt hos 362 kvinner i en klinisk studie med Mirena, hvorav 221 kvinner fullførte det åttende året i studien. I løpet av det sjette til det åttende året med bruk av Mirena var Pearl index 0,28 [95 % KI (0,03, 1,00)]. Prevensjonseffekten til Mirena er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Kumulativ risiko for graviditet (%) og Pearl index

År	Kumulativ risiko for graviditet (%)* (95 % KI)	Pearl index (95 % KI)
Prevensjonseffekt i løpet av år 1 til 5 (n = 3330, Samlede data fra prevensjonsstudier opp til 5 år)		
År 1	0,20 (0,09, 0,46)	0,21 (0,08, 0,45)
År 1 til 5	0,71 (0,37, 1,33)	
Prevensjonseffekt i løpet av år 6 til 8 (n = 362, Mirena forlengelsesstudie)		
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 til 8	0,68 (0,17, 2,71)	0,28 (0,03, 1,00)

*Kaplan-Meier-metoden

Risiko for graviditet omfatter også graviditeter som er forårsaket av utstøtinger og perforasjon som ikke ble oppdaget. Lignende antikonseptjonell effekt er sett i en omfattende studie etter markedsføring der flere enn 17 000 kvinner som bruker Mirena deltok.

Bruken av Mirena synes ikke å påvirke fremtidig fertilitet. Ca. 80 % av kvinnene som ønsket graviditet, ble gravide innen 12 måneder etter at innlegget ble tatt ut.

Blødningsmønsteret er et resultat av den direkte virkningen av levonorgestrel på endometriet og avspeiler ikke den ovarielle syklusen. Det finnes ingen klar forskjell i follikkelutvikling, ovulasjon eller østradiol- og progesteronproduksjon hos kvinner med ulike blødningsmønstre. På grunn av inaktivering av proliferasjon i endometriet kan det innledningsvis forekomme økning av sporblødninger i løpet av de første månedene. Deretter gir den kraftige endometriesuppresjonen kortere og mer sparsomme menstruasjonsblødninger ved bruk av Mirena. Sparsomme blødninger kan ofte utvikle seg til oligomenoré eller amenoré. Ovariefunksjonen er normal, og østradiolnivåene opprettholdes selv ved amenoré.

Ved idiopatisk menoragi avtok blødningsmengden med 62-94 % etter 3 måneders bruk og med 71-95 % etter 6 måneders bruk. Sammenlignet med endometrieablasjon eller -reseksjon, viste Mirena

samme effekt med hensyn til redusert blødningsmengde i opptil 2 år. Menoragi forårsaket av submukøse myomer responderer muligens ikke like godt. Reduserte blødninger gir økt nivå av hemoglobin i blodet. Mirena lindrer også dysmenoré.

Effekten av Mirena ved forebyggelse av endometriell hyperplasi ved kontinuerlig østrogenbehandling, er like god når østrogen administreres peroralt eller transdermalt. Forekomst av observert hyperplasi ved østrogenbehandling alene er så høy som ca. 20 %. I kliniske studier med totalt 634 perimenopausale og postmenopausale kvinner som bruker Mirena, ble ingen tilfeller av endometriehyperplasi observert i løpet av observasjonstiden som varierte fra 1 og opptil 5 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffet i Mirena er levonorgestrel. Levonorgestrel frigjøres direkte i livmoren. Beregnet frigjøringshastighet *in vivo* ved ulike tidspunkt er angitt i tabell 5.

Tabell 5: Beregnet frigjøringshastighet *in vivo* for Mirena:

Tid	Beregnet frigjøringshastighet <i>in vivo</i> (mikrogram/24 timer)
24 dager etter innsetting	21
60 dager etter innsetting	21
1 år etter innsetting	19
3 år etter innsetting	14
5 år etter innsetting	11
8 år etter innsetting	7
Gjennomsnittlig over første år	20
Gjennomsnittlig over 3 år	18
Gjennomsnittlig over 5 år	15
Gjennomsnittlig over 8 år	13

Absorpsjon

Målinger av konsentrasjonen i serum viser at levonorgestrel frigjøres i livmoren uten forsinkelse etter innsetting. Mer enn 90 % av levonorgestrel som frigjøres er tilgjengelig systemisk.

Etter innsetting av Mirena kan levonorgestrel måles i serum/plasma etter 1 time. Maksimal konsentrasjon oppnås innen 2 uker etter innsetting og utgjør omtrent 180 ng/l (CV 38,3 %). Som en følge av en redusert frisettingshastighet reduseres geometrisk gjennomsnittlig serum-/plasmakonsentrasjon av levonorgestrel kontinuerlig, som vist i tabell 6.

Tabell 6: Totale LNG-konsentrasjoner i plasma

Tid etter innsetting	Totale LNG-konsentrasjoner i plasma [ng/l] (geometrisk CV%)
24 dager	175 (37,6)
2 måneder	169 (37,1)
1 år	159 (37,4)
3 år	139 (37,8)
5 år	123 (38,2)
8 år	100 (39,9)

Den høye lokale eksponeringen av legemiddel i livmoren fører til en høy konsentrasjonsgradient via endometriet til myometriet (gradienten mellom endometriet og myometriet >100 ganger), og til lave konsentrasjoner av levonorgestrel i serum (gradienten mellom endometriet til serum >1000 ganger).

Hos postmenopausale kvinner som bruker Mirena sammen med ikke-peroral østrogenbehandling reduseres median serumkonsentrasjon av levonorgestrel fra 257 pg/ml (25.–75. percentil: 186–326 pg/ml) ved 12 måneder til 149 pg/ml (122–180 pg/ml) ved 60 måneder. Når Mirena brukes sammen med peroral østrogenbehandling er serumkonsentrasjonen av levonorgestrel ved 12 måneder økt til ca. 478 pg/ml (25.–75. percentil: 341–655 pg/ml) pga. indusering av kjønnsmonbindende globulin (SHBG) gjennom peroral østrogenbehandling.

Distribusjon

Levonorgestrel er uspesifikt bundet til serumalbumin og spesifikt bundet til SHBG. Mindre enn 2 % av sirkulerende levonorgestrel forekommer som fritt steroid. Levonorgestrel bindes med høy affinitet til SHBG. Endringer i SHBG-konsentrasjonen i serum gir dermed en økning (ved høyere SHBG-konsentrasjoner) eller en reduksjon (ved lavere SHBG-konsentrasjoner) av den totale levonorgestrelkonsentrasjonen i serum. SHBG-konsentrasjonen ble redusert med gjennomsnittlig ca. 20 % de to første månedene etter innsetting av Mirena og var deretter stabil og økte kun noe frem til slutten av det åttende året med bruk.

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for levonorgestrel er ca. 106 liter.

Kroppsvekt og serumkonsentrasjonen av SHBG har vist seg å påvirke den systemiske konsentrasjonen av levonorgestrel, dvs. lav kroppsvekt og/eller høyt nivå av SHBG øker levonorgestrelkonsentrasjonen. Hos kvinner i fertil alder med lav kroppsvekt (37-55 kg) er median serumkonsentrasjon av levonorgestrel ca. 1,5 ganger høyere.

Biotransformasjon

Levonorgestrel metaboliseres i stor grad. Den viktigste metabolismeveien er reduksjon av $\Delta 4$ -3-okso-gruppen og hydroksylering i posisjonene 2 α , 1 β og 16 β , etterfulgt av konjugering. CYP3A4 er det viktigste enzymet som er involvert i den oksidative metabolismen av levonorgestrel. Tilgjengelige data *in vitro* indikerer at CYP-medierte biotransformasjonsreaksjoner er av mindre betydning for levonorgestrel sammenlignet med reduksjon og konjugering.

Eliminasjon

Total clearance for levonorgestrel i plasma er ca. 1,0 ml/minutt/kg. Det er kun spormengder med levonorgestrel som skilles ut i uforandret form. Metabolittene skilles ut via fæces og urin med en eliminasjonsrate på ca. 1. Halveringstiden, som hovedsakelig utgjøres av metabolittene, er ca. 1 dag.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til levonorgestrel avhenger av konsentrasjonen til SHBG, som selv påvirkes av østrogener og androgener. En reduksjon i SHBG-konsentrasjon fører til en reduksjon av total levonorgestrelkonsentrasjon i serum, som tyder på en ikke-lineær farmakokinetikk for levonorgestrel med hensyn til tid. Basert på Mirenas hovedsakelige lokale virkemåte, er påvirkning på Mirenas effekt ikke forventet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, farmakokinetikk, toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet for levonorgestrel. Sikkerhetsvurdering av elastomerkomponentene i hormonbeholderen, polyetylenmaterialene i produktet samt kombinasjonen av elastomer og levonorgestrel er basert på vurdering av både gentoksisitet i standard testsystemer *in vitro* og *in vivo*, og biokompatibilitetsforsøk hos mus, rotte, marsvin, kaniner og *in vitro* testsystemer. Det er ikke påvist bioinkompatibilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polydimetylsiloksan elastomer
Silika, kolloidal vannfri
Polyetylen
Bariumsulfat
Jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Produktet er pakket i en sterilisert termoformet trykkforpakning med et avtagbart lokk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Se "Instruksjon for innsetting" i pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7935

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. desember 1993

Dato for siste fornyelse: 07. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

13.05.2024