



PRODUKTRESUMÉ

for

Mirena, intrauterint indlæg

0. D.SP.NR.

8794

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mirena 20 mikrogram/24 timer intrauterint indlæg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Levonorgestrel 20 mikg/24 timer. Den totale mængde af levonorgestrel er 52 mg, som frigives *in vivo* med gennemsnitligt ca. 20 mikrog/24 timer i løbet af det første år.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Intrauterint indlæg.

Levonorgestrel-indlægget består af en hvid eller næsten hvid hormonkerne, der er dækket af en uigennemsigtig membran, som er monteret på den vertikale del af det T-formede indlæg. Det hvide T-formede indlæg har et øje for enden af den vertikale del og to horisontale arme i den anden ende. Til øjet er fastgjort brune tråde til fjernelsen af indlægget. Det T-formede indlæg indeholder bariumsulfat, som gør det synligt ved røntgenundersøgelse. Indlæggets vertikale del er placeret i indføringsrøret øverst i indføreren. Indlæg og indfører er i alt væsentligt uden synlige urenheder.

Egenskaber ved lægemiddelformen

Indlægget er fremstillet af en polyethylenstamme med en hormonkerne, der består af en blanding af polydimetylsiloxan og levonorgestrel omkring den vertikale arm.

Hormonkernen er dækket af en polydimetylsiloxan-membran, der regulerer frigivelsen af levonorgestrel. Den T-formede krop er imprægneret med bariumsulfat af hensyn til identifikationen med røntgen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svangerskabsforebyggelse.

Idiopatisk menorrhagi.

Beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling.

4.2 Dosering og administration

Mirena oplægges i livmoderkaviteten. Det er virksomt i 8 år for indikationen svangerskabsforebyggelse og 5 år for indikationen idiopatisk menorrhagi og beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling.

Ved hormonal substitutionsbehandling kan indlægget anvendes i kombination med orale eller transdermale østrogenpræparater uden gestagener. Se afsnittet ”Fjernelse/udskiftning” vedrørende tidsplan for fjernelse/udskiftning.

Oplægning og fjernelse/udskiftning

Oplægning

Det anbefales, at Mirena kun oplægges af læger, som har erfaring med oplægning af Mirena og/eller har gennemgået tilstrækkelig træning i oplægning af Mirena.

Hos fertile kvinder skal indlægget oplægges i livmoderkaviteten inden for 7 dage efter menstruationens begyndelse. Mirena kan udskiftes med et nyt indlæg når som helst i cyklus. Indlægget kan også lægges op efter abort i første trimester.

Oplægninger postpartum bør udsættes indtil uterus er tilbage til normal tilstand, dog ikke tidligere end 6 uger efter fødslen. Hvis involutionen er væsentligt forsinket, bør det overvejes at vente til 12 uger postpartum. I tilfælde af besværlig oplægning og/eller usædvanlig smerte eller blødning under eller efter oplægningen, skal der tages passende forholdsregler for at udelukke perforation, f.eks. fysisk undersøgelse og ultralydsundersøgelse. Fysisk undersøgelse alene (herunder en undersøgelse af trådene) er muligvis ikke tilstrækkelig for at udelukke delvis perforation.

Når Mirena anvendes i forbindelse med østrogen-substitutionsbehandling til beskyttelse af endometriet, kan oplægningen ske når som helst hos en kvinde med amenorré eller i løbet af de sidste dage af menstruationen eller den menstruationslignende blødning.

Fjernelse/udskiftning

Svangerskabsforebyggelse: Indlægget bør fjernes eller udskiftes efter 8 år

Hvis kvinden ikke ønsker at blive gravid, skal indlægget fjernes inden 7 dages fra menstruations start, forudsat at kvinden stadig har regelmæssig menstruation. Hvis indlægget bliver fjernet på et andet tidspunkt under cyklus, eller hvis kvinden ikke har regelmæssig menstruation, og kvinden har haft samleje inden for en uge, er der risiko for graviditet. For at sikre fortsat svangerskabsforebyggelse skal et nyt indlæg straks oplægges, eller alternativ svangerskabsforebyggelse skal være påbegyndt.

Idiopatisk menorrhagi: Indlægget bør fjernes eller udskiftes, hvis symptomerne på idiopatisk menorrhagi vender tilbage. Hvis symptomerne ikke er vendt tilbage efter 5 års anvendelse, kan fortsat anvendelse af indlægget overvejes. Det skal fjernes senest efter 8 år.

Mirena fjernes ved forsigtigt at trække i trådene med en tang. Anvendelse af for stor kraft/skarpe instrumenter under fjernelsen kan forårsage, at indlægget går i stykker. Efter

fjernelse af Mirena skal indlægget derfor undersøges for at sikre, at det er fjernet fuldstændigt. Under vanskelige fjernelser er der set enkelte tilfælde, hvor hormoncylinderen bliver trukket ud over de horisontale arme og skjuler dem fuldstændigt. Hvis dette sker, skal der ikke gøre yderligere, når det er konstateret, at systemet ellers er intakt. Knopperne på de horisontale arme hindrer normalt, at cylinderen løsnes fuldstændigt fra T-stykket. Hvis trådene ikke er synlige, og indlægget ligger i livmoderkaviteten, kan det fjernes ved at anvende en slank pean. Dette kan kræve dilatation af cervikalkanalen eller et andet kirurgisk indgreb.

Ønsker kvinden at fortsætte med samme metode, kan et nyt indlæg oplægges samtidig med, det gamle fjernes.

Instruktioner for brug og håndtering

Mirena leveres i en steril pakke, som ikke bør åbnes før oplægning. Produktet skal håndteres aseptisk. Hvis den sterile pakning er brudt, bør produktet kasseres som medicinsk affald. Særlig brugsanvisning for oplægning ligger i pakningen.

Mirena leveres med et patientkort i den ydre æske. Udfyld patientkortet, og giv det til patienten efter oplægning.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for brug af Mirena inden menarchen.

Ældre kvinder

Mirena er ikke blevet undersøgt hos kvinder over 65 år.

Kvinder med nedsat leverfunktion

Mirena er kontraindiceret til kvinder med akut leversygdom eller levertumor (se pkt. 4.3).

Kvinder med nedsat nyrefunktion

Mirena er ikke blevet undersøgt hos kvinder med nedsat nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Påvist graviditet eller mistanke om graviditet;
- Gestagen-afhængige tumorer, f.eks. brystkræft
- Aktuell eller recidiverende underlivsinfektion;
- Cervicitis;
- Vaginale infektioner;
- Postpartum endometritis;
- Infektion efter abort inden for de sidste tre måneder;
- Tilstande som er forbundet med øget infektionsrisiko
- Cervikal dysplasi;
- Uterin eller cervikal malignitet;
- Udiagnosticeret unormal uterin blødning;
- Medfødt eller erhvervet livmodermisdannelse inklusiv fibromer, hvis de påvirker livmoderkaviteten;
- Akut leversygdom eller levertumor;
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse af Mirena sammen med et østrogen til hormonsubstitutionsbehandling
Hvis Mirena anvendes sammen med et østrogen til hormonsubstitutionsbehandling, gælder desuden sikkerhedsinformationerne for østroget, og disse skal ligeledes følges.

Hvis en eller flere af følgende tilstande eksisterer eller opstår for første gang, bør Mirena anvendes med forsigtighed efter konsultation hos specialist, ellers bør fjernelse af indlægget overvejes:

- Migræne, fokal migræne med asymmetriske synsforstyrrelser eller andre symptomer der indikerer transitorisk cerebral iskæmi;
- Usædvanlig kraftig hovedpine;
- Icterus;
- Væsentlig blodtryksstigning;
- Svær arteriel sygdom såsom slagtilfælde eller myokardieinfarkt.
- Akut venøs tromboemboli

Mirena må anvendes med forsigtighed hos kvinder med medfødt hjertesygdom eller hjerteklapfejl med risiko for endocarditis. Antibiotisk profylakse anbefales ikke rutinemæssigt til disse patienter under oplægning eller fjernelse af indlægget.

Lavdoseret levonorgestrel kan påvirke glucosetolerancen, og glucosekoncentrationen i blodet bør kontrolleres hos diabetikere. Imidlertid er det generelt ikke nødvendigt at ændre doseringen af den antidiabetiske behandling hos diabetikere, der anvender Mirena. Uregelmæssige blødninger kan skjule visse symptomer og tegn på endometri-polypper eller kræft, og i disse tilfælde bør diagnostisk udredning overvejes før Mirena lægges op.

Mirena er ikke førstevalgsmetoden for postmenopausale kvinder med udtalt atrofi af uterus.

Da en biologisk effekt af hormoner ikke kan udelukkes, bør der foretages en individuel afvejning af fordele og risici hos kvinder med allerede diagnosticeret brystkræft og hos kvinder der får diagnosticeret brystkræft mens de anvender Mirena. Hos kvinder, der ikke har været gravide kan indsættelsen af Mirena være mere smertefuldt.

Lægeundersøgelse/konsultation:

Før oplægning skal kvinden informeres om virkningen, risici, herunder symptomer på disse risici som beskrevet i indlægssedlen, og bivirkninger ved Mirena. Der bør altid foretages en grundig klinisk undersøgelse, der inkluderer bryst- og gynækologisk undersøgelse, herunder stillingtagen til cervikal smear. Graviditet og seksuelt overførte sygdomme skal udelukkes, og behandling af infektioner i genitalia skal være afsluttet. Livmoderens placering og livmoderkavitets størrelse skal fastslås. Placering af indlægget i fundus er meget vigtig for at sikre en jævn fordeling af gestagenet i endometriet, forhindre udstødelse samt maksimere effekten. Oplægningsinstruktionen bør derfor følges nøje. Da oplægningsteknikken er forskellig fra andre indlæg, bør der lægges megen vægt på træning i den rigtige oplægningsteknik. Oplægning og fjernelse kan være forbundet med nogen smerte og blødning. Proceduren kan fremkalde besvimelse som en vasovagal reaktion eller krampeanfald hos epileptikere.

Kvinden skal undersøges 4 til 12 uger efter oplægningen og derefter en gang årligt eller oftere, hvis der er klinisk indikation herfor.

Mirena er ikke egnet som postcoital svangerskabsforebyggelse.

Eftersom uregelmæssig blødning/pletblødning er normal i løbet af de første behandlingsmåneder, anbefales det at udelukke endometriepatologi før oplægning. Endometriepatologi skal udelukkes hos kvinder, der allerede har Mirena lagt op, og som efter påbegyndt østrogen substitutionsbehandling får blødningsforstyrrelser. Ved uregelmæssige blødninger under langtidsbehandling, bør relevante diagnostiske udredninger overvejes.

Sjælden blødning/amenorré:

Hos henholdsvis 57 % og 16 % af fertile kvinder, som anvender Mirena udvikles gradvist sjælden blødning og amenorré i løbet af det første års brug. Ved slutningen af det 8. år med anvendelse af Mirena oplever henholdsvis 26 % og 34 % af Mirena-brugere sjælden blødning og amenorré. Graviditet bør overvejes, hvis menstruationen ikke indtræder inden for 6 uger efter den forudgående menstruation. Gentagne graviditetstest er ikke nødvendige hos amenorrétiske kvinder, medmindre der er andre tegn på graviditet.

Blødningerne vil gradvis aftage eller forsvinde i løbet af det første år, når indlægget anvendes i kombination med østrogen-substitutionsbehandling.

Underlivsinfektion:

Indføringsrøret beskytter Mirena mod mikrobiel kontaminering under oplægningen og er udformet således, at infektionsrisikoen minimeres. Hos brugere af kobberindlæg opstår de fleste tilfælde af underlivsinfektioner i løbet af den første måned efter oplægningen, hvorefter hyppigheden aftager. Nogle undersøgelser påviser, at antallet af underlivsinfektioner hos brugere af Mirena er færre end hos brugere af kobberindlæg. Flere seksualpartnere kan øge risikoen for underlivsinfektion. Underlivsinfektion kan have alvorlige konsekvenser og kan forringe fertiliteten og øge risikoen for ektopisk graviditet.

Som ved andre gynækologiske eller kirurgiske indgreb kan der forekomme alvorlig infektion eller sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægningen af et interuterint indlæg, selv om det er meget sjældent, at det sker.

Hvis kvinden oplever tilbagevendende endometritis eller underlivsinfektioner, eller hvis en akut infektion er slem eller ikke reagerer på behandling inden for et par dage, skal indlægget fjernes.

Bakteriologiske undersøgelser er indiceret og tæt observation anbefales, selv ved milde symptomer på infektion.

Udstødelse:

I kliniske studier med Mirena for indikationen svangerskabsforebyggelse, var forekomsten af udstødelse lav (<4 % af indsættelserne) og inden for samme interval som for andre intrauterine indlæg. Symptomer på delvis eller fuldstændig udstødelse af Mirena kan være blødninger eller smerte. Indlægget kan udstødes af livmoderkaviteten, uden at kvinden opdager det. Det medfører tab af kontraktiv beskyttelse. Eftersom Mirena reducerer blødningsmængden, kan en øgning af menstruationsblødningen være et tegn på udstødelse.

Risikoen for udstødelse er forhøjet hos

- Kvinder med tidligere kraftig menstruationsblødning (inklusive kvinder, som anvender Mirena til behandling af kraftig menstruationsblødning)
- Kvinder med BMI over normalen på tidspunktet for oplægningen; denne risiko stiger i takt med stigende BMI

Kvinden skal informeres om mulige tegn på udstødelse, og hvordan hun skal kontrollere trådene på Mirena, og hun skal rådes til at kontakte en læge, hvis hun ikke kan mærke trådene. Der skal anvendes kontraception i form af barrieremetode (f.eks. kondom), indtil Mirenas placering er blevet bekræftet.

En delvis udstødelse kan reducere virkningen af Mirena.

Et delvist udstødt indlæg skal fjernes, og et nyt indlæg kan oplægges umiddelbart efter fjernelsen, forudsat at graviditet er blevet udelukket.

Perforation:

Indlægget kan perforere eller penetrere livmoderen eller livmoderhalsen, oftest under oplægningen, selv om det måske ikke bliver opdaget før senere. Dette kan mindske Mirenas virkning. Sker dette skal indlægget fjernes, evt. via operation.

I et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos brugere af intrauterine indlæg (N = 61.448 kvinder) med en 1-årig observationsperiode var forekomsten af perforation 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) pr. 1000 oplægninger i Mirena- kohorten, og 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) pr. 1000 oplægninger i kohorten med kobber-indlæg. Studiet viste, at både amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter en fødsel var forbundet med en øget risiko for perforation (se tabel 1). Begge risikofaktorer var uafhængige af den type intrauterint indlæg, der blev lagt op.

Tabel 1: Forekomst af perforation pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten observeret i 1 år, stratificeret efter amning og tid siden fødsel ved oplægningen (kvinder, der har født)

	Ammer på oplægningstidspunktet	Ammer ikke på oplægningstidspunktet
Oplægning ≤ 36 uger efter fødsel	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 oplægninger)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 oplægninger)
Oplægning > 36 uger efter fødsel	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 oplægninger)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41,910 oplægninger)

Ved forlængelse af observationsperioden til 5 år hos en undergruppe i dette studie (N = 39.009 kvinder med oplagt Mirena eller kobber-indlæg, 73 % af kvinderne havde information tilgængelig i alle 5 år med kontrolundersøgelser), var forekomsten af opdaget perforation på ethvert tidspunkt under hele perioden på 5 år 2,0 (95 % CI: 1,6 – 2,5) pr. 1000 oplægninger. Amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter fødsel blev bekræftet som risikofaktorer også i undergruppen med kontrolundersøgelser i 5 år.

Risikoen for perforation kan være øget hos kvinder med retroflektet uterus.

Undersøgelse igen efter oplægningen skal følge vejledningen ovenfor under overskriften "Lægeundersøgelse/konsultation" hvor det er klinisk indiceret for kvinder med risikofaktorer for perforation.

Brystkræft:

En meta-analyse fra 54 epidemiologiske studier viste, at der er en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosen brystkræft hos kvinder, der aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, hovedsageligt østrogen-gestagen-præparater. Den øgede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller. Da brystkræft er en sjælden tilstand hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystkræfttilfælde hos nuværende og tidligere p-pille-brugere lille i forhold til den samlede risiko for brystkræft. Risikoen for at få diagnosticeret brystkræft hos kvinder, der anvender p-piller kun med gestagen, er sandsynligvis af samme størrelsesorden som risikoen ved andre p-piller. Men ved rene gestagen-præparater er evidensen baseret på meget mindre brugergrupper og er derfor mindre entydige end evidensen for p-piller.

Tilgængelige data viser, at Mirena ikke øger risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder under 50 år.

Da der er begrænset eksponering i Mirena-studier ved indikationen beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling, er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at be- eller afkræfte risikoen for brystkræft, når Mirena anvendes ved denne indikation.

Risiko hos post-menopausale kvinder

Risikoen for brystkræft er øget hos post-menopausale kvinder, der anvender systemisk (dvs. oral eller transdermal) hormonal substitutionsbehandling. Denne risiko er større med kombineret østrogen-gestagen-behandling end med østrogenbehandling alene. Produktinformationen for det østrogen, der indgår i behandlingen, bør konsulteres for yderligere oplysninger.

Ektopisk graviditet:

Kvinder med ektopisk graviditet, tuba-operationer eller underlivsinfektioner i anamnesen, har en større risiko for ektopisk graviditet. Underlivssmerter med eller uden samtidige blødningsforstyrrelser kan tyde på ektopisk graviditet.

Den absolutte risiko for ektopisk graviditet hos Mirena-brugere er lav på grund af den samlede nedsatte sandsynlighed for graviditet hos Mirena-brugere sammenlignet med ikke-brugere af antikonception. I et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie med en observationsperiode på ét år var hyppigheden for ektopisk graviditet med Mirena 0,02%. I kliniske studier var den absolutte hyppighed for ektopisk graviditet med Mirena ca. 0,1% pr. år, sammenlignet med 0,3-0,5% pr. år hos kvinder, der ikke anvender antikonception. Hvis en kvinde imidlertid bliver gravid med Mirena in situ, er den relative sandsynlighed for, at denne graviditet er ektopisk, øget.

Tabte tråde:

Hvis trådene ikke er synlige i livmoderhalsen ved kontrolundersøgelser, skal graviditet udelukkes. Trådene kan være blevet trukket op i livmoderen eller i cervikalkanalen og vil eventuelt komme til syne igen i løbet af den næste menstruation. Hvis graviditet er ude-

lukket, kan trådene som regel findes ved at foretage en forsigtig sondering med et egnet instrument. Hvis de ikke kan findes, skal muligheden for udstødning eller perforation overvejes. Ultralydsdiagnose kan eventuelt anvendes for at sikre, at indlægget er korrekt placeret. Hvis ultralydsundersøgelse ikke kan gennemføres, eller hvis ultralydsundersøgelse ikke kan lokalisere indlægget, kan røntgenundersøgelse anvendes til at lokalisere indlægget.

Ovariecyster:

Da Mirenas svangerskabsforebyggende effekt hovedsageligt skyldes dens lokale virkning, er det normalt med ovulatoriske cykli med follikelbristning hos fertile kvinder. Nogle gange er follikelatresi forsinket, og follikeludviklingen vil fortsætte. Disse forstørrede follikler kan ikke klinisk skelnes fra ovariecyster. Ovariecyster er indberettet som en bivirkning hos ca. 7 % af de kvinder, der anvender Mirena (se pkt. 4.8). De fleste af disse follikler er symptomfrie, dog kan tilstedeværelsen være forbundet med underlivssmerter eller smerter ved samleje. I de fleste tilfælde forsvinder ovariecysterne spontant i løbet af 2 til 3 måneder. Hvis det ikke sker, anbefales fortsatte ultralydsundersøgelser og andre diagnostiske/terapeutiske målinger. Tilstanden kan i sjældne tilfælde kræve kirurgisk indgreb.

Psykiske forstyrrelser:

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Forsigtighedsregler på fjernelsestidspunktet

Anvendelse af for stor kraft/skarpe instrumenter under fjernelsen kan forårsage, at indlægget går i stykker (se pkt. 4.2). Efter fjernelse af Mirena skal indlægget derfor undersøges for at sikre, at det er fjernet fuldstændigt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bemærk: Produktinformationen for andre samtidigt indgivne lægemidler skal kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Andre lægemidlers indvirkning på Mirena

Der kan forekomme interaktion mellem lægemidler, hvilket bl.a. kan betyde en ændret aktivitet af mikrosomale enzymer, der indgår i omsætningen af kønshormoner. Det vil kunne medføre en ændret clearance af kønshormoner. Lægemidler, der inducerer CYP3A4, og derved øger clearance, vil kunne medføre reduceret LNG-koncentration i serum. Omvendt kan lægemidler, der inhiberer CYP3A4, medføre en øget LNG-koncentration. Den kliniske betydning heraf, i forhold til Mirenas svangerskabsforebyggende effekt, kendes ikke, men tillægges ikke stor betydning pga. indlæggets lokale virkningsmekanisme.

Stoffer, der øger clearance af levonorgestrel, f.eks.

Phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin og muligvis også oxcarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin og produkter, der indeholder naturlægemidlet perikum (*Hypericum perforatum*).

Påvirkningen af disse stoffer på den svangerskabsforebyggende virkning af Mirena kendes ikke, men det tillægges ikke stor betydning på grund af indlæggets lokale virkningsmekanisme.

Stoffer med variabel virkning på clearance af levonorgestrel.

Når det indgives samtidig med kønshormoner, kan mange hiv/hcv-proteasehæmmere og non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmere øge eller sænke plasmakoncentrationerne af progestin.

Stoffer, der sænker clearance af levonorgestrel (enzymhæmmere), f.eks.

Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (f.eks. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin), diltiazem og grapefruitjuice kan øge plasmakoncentrationerne af progestin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Mirena er kontraindiceret under graviditet eller ved mistanke om graviditet (se pkt. 4.3). Hvis kvinden bliver gravid, mens hun anvender Mirena, skal indlægget fjernes snarest muligt, da tilstedeværelsen af alle intrauterine indlæg *in situ* giver en øget risiko for abort og præmatur fødsel. Fjernelse af indlægget eller sondering af livmoderen kan også resultere i spontan abort. Ektopisk graviditet skal udelukkes. Hvis kvinden ønsker at fortsætte graviditeten, og indlægget ikke kan fjernes, skal hun informeres om risici og konsekvenser for barnet af en for tidlig fødsel. Forløbet af en sådan graviditet skal nøje overvåges. Kvinden skal informeres om, at hun skal rapportere alle symptomer, der tyder på komplikationer af graviditeten som f.eks. underlivssmerter med kramper og feber.

Desuden er der en øget risiko for virilisation af pigefostre, da en intrauterin eksponering for levonorgestrel ikke kan udelukkes. Der har været isolerede tilfælde af maskulinisering af de eksterne genitalier på pigefostre efter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditeter med indlægget på plads.

Amning:

Den daglige dosis levonorgestrel og koncentrationen af det i blodet er lavere med Mirena end med andre hormonale kontrceptiva, selv om levonorgestrel er identificeret i modermælken.

Ca. 0,1 % af levonorgestredosen overføres til barnet under amningen. Det er ikke sandsynligt, at der vil være en risiko for barnet med den dosis, der frigives fra Mirena, når den indsættes i livmoderkaviteten. Behandling bør alligevel undgås de første 6 uger af amningen. Der forekommer ikke at være nogen skadelige virkninger på spædbarnets vækst eller udvikling, når Mirena anvendes 6 uger post partum. Amningen synes ikke at blive påvirket kvalitativt eller kvantitativt af levonorgestrel i lave doser. Det er usædvanligt, at der optræder blødninger hos ammende kvinder, der anvender Mirena.

Fertilitet:

Efter udtagning af indlægget får kvinderne deres normale fertilitet tilbage.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

4.8 Bivirkninger

De fleste kvinder oplever ændringer i deres blødningsmønster efter oplægning af Mirena. I de første 90 dage oplever 22% af kvinderne forlænget blødning og 67% uregelmæssige blødninger efter postmenstruel oplægning af Mirena. Dette falder til henholdsvis 3% og 19% ved slutningen af det første års brug. Samtidig oplever 0% amenorré og 11% sjældent forekommende blødninger i de første 90 dage, stigende til henholdsvis 16% og 57% ved slutningen af det første års brug. Ved slutningen af det 8. år med anvendelse af Mirena oplever henholdsvis 3 % og 10 % af Mirena-brugere forlænget blødningstid og uregelmæssig blødning; amenorré forekommer hos 34 %, og sjælden blødning forekommer hos 26 % Mirena-brugere.

Når Mirena anvendes i kombination med kontinuerlig østrogen-substitutionsbehandling udvikles et blødningsfrit mønster hos de fleste kvinder i løbet af det første år.

Nedenstående tabel viser hyppigheden af de bivirkninger, der er set ved anvendelse af Mirena. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt. I tabellen nedenfor er bivirkningerne anført i henhold til organklasser (MedDRA SOCs). Hyppigheden er forekomsten af hændelser set i kliniske studier ved indikationerne svangerskabsforebyggelse og idiopatisk menorrhagi/kraftig menstruationsblødning omfattende 5.091 kvinder og 12.101 kvindeår.

Bivirkninger i kliniske studier ved indikationen beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling (omfattende 511 kvinder og 1218,9 kvindeår) havde en lignende hyppighed, med mindre andet fremgår af fodnoterne.

Tabel 2: Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet					Hypersensitivitet inkl. udslæt, nældefeber og angioødem
Psykiske forstyrrelser		Nedtrykthed, depression Nedsat libido			
Nervesystemet	Hovedpine	Migræne			
Vaskulære sygdomme		Svimmelhed			
Mave-tarm-kanalen	Mave-/underlivssmerter	Kvalme			
Hud og subkutane væv		Akne Hirsutisme	Alopecia Chloasma/ hyperpigment		

			ering af huden		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter**			
Det reproduktive system og mammae	Blødningsændringer herunder øget og formindsket menstruationsblødning, pletblødning, oligomenorré og amenorré Vulvovaginitis* Udflåd*	Øvre genitale infektioner Ovariecyster Dysmenoré Brystsmærter** Udstødning af det intrauterine indlæg (helt og delvist)	Perforation af livmoderen***		
Undersøgelser		Vægtforøgelse			Forhøjet blodtryk

Den mest passende MedDRA term er anvendt til at beskrive en vis reaktion og dens synonymmer og relaterede tilstande.

*Studier over beskyttelse af endometriet: "Almindelig".

** Studier over beskyttelse af endometriet: "Meget almindelig".

***Denne hyppighed er baseret på et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos brugere af intrauterine indlæg, som viste, at amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter fødsel er uafhængige risikofaktorer for perforation (se pkt. 4.4). I kliniske studier med Mirena, hvor ammende kvinder ikke deltog, var hyppigheden af perforation "Sjælden".

Et separat studie med 362 kvinder, der havde brugt Mirena i mere end 5 år, viste en konstant bivirkningsprofil i 6. til og med 8. år.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme

Der er set tilfælde af sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægning af et indlæg (se pkt. 4.4).

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Når en kvinde bliver gravid med Mirena in situ, er den relative risiko for ektopisk graviditet øget (se pkt. 4.4).

Det reproduktive system

Udtagningstrådene kan eventuelt mærkes af partneren under samleje (se pkt. 4.4).

Mammae

Risikoen for brystcancer er ikke kendt, når Mirena anvendes ved indikationen beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling. Der er set tilfælde af brystcancer (hyppigheden er ikke kendt, se pkt. 4.4).

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Følgende bivirkninger er set i forbindelse med oplægning eller udtagning af Mirena: Proceduremæssige smerter, proceduremæssige blødninger, vasovagal reaktion med svimmelhed eller synkope i forbindelse med oplægningen. Proceduren kan fremskynde anfald hos en epilepsipatient.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmaterapeutisk klassifikation: Intrauterine antikonceptionelle midler, ATC-kode: G 02 BA 03.

Levonorgestrel er et gestagen, der anvendes inden for gynækologien på flere forskellige måder: som gestagenindholdet i p-piller og i hormonal substitutionsbehandling eller alene som svangerskabsforebyggelse i mini-piller og i subdermale implantater. Levonorgestrel kan også tilføres livmoderkaviteten i form af et indlæg (IUD). Dette giver en meget lav daglig dosering, da hormonet frigives lokalt.

Mirena har hovedsageligt lokale gestageneffekter i livmoderkaviteten. Den høje koncentration af levonorgestrel i endometriet nedsætter funktionen af østrogen- og progesteronreceptorerne i endometriet. Dette gør endometriet upåvirkeligt over for cirkulerende østradiol, og en stærk antiproliferativ virkning kan ses. Morfologiske ændringer i endometriet og en svag lokal reaktion på fremmedlegemet er observeret ved brug af Mirena. Fortykkelse af cervixslimen forhindrer sædceller i at passere cervikalkanalen. Det lokale miljø i livmoderen og æggeledeerne hæmmer sædcellernes bevægelighed og funktion og hæmmer befrugtning. Ægløsningen hæmmes hos nogle kvinder.

Den svangerskabsforebyggende effekt af Mirena er hovedsageligt blevet undersøgt i sammenligning med flere forskellige kobberindlæg. Indtil videre dækker undersøgelserne 13.000 kvindeårs brug af Mirena med et samlet antal graviditeter på 0,16 pr. 100 kvindeår.

Mirenas svangerskabsforebyggende virkning er undersøgt i fem store kliniske studier med 3.330 kvinder, der anvender Mirena. Den svangerskabsforebyggende virkning ved forlænget anvendelse ud over 5 år er blevet undersøgt hos 362 kvinder i et klinisk forsøg, der anvender Mirena, hvor 221 kvinder gennemførte studiets 8. år. I løbet af det 6. til 8. år med anvendelse af Mirena var Pearl Index 0,28 [95 % CI (0,03; 1,00)]. Mirenas svangerskabsforebyggende virkning er sammenfattet i tabel 3.

Tabel 3: Kumulativ frekvens for svigt (%) og Pearl Index

År	Kumulativ frekvens for svigt (%)* (95 % CI)	Pearl Index (95 % CI)
Svangerskabsforebyggende virkning i løbet af 1. til 5. år (N= 3.330, pooled data fra studier vedr. svangerskabsforebyggelse i op til 5 år)		
1. år	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
1.-5. år	0,71 (0,37; 1,33)	
Svangerskabsforebyggende virkning i løbet af 6. til 8. år (N=362, forlængelsesstudie med Mirena)		
6. år	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
7. år		0,40 (0,01; 2,25)
8. år		0,00 (0,00; 1,90)
6. til 8. år	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Kaplan Meier metode

Frekvensen for svigt omfatter også graviditeter på grund af uopdaget udstødning og perforation. En lignende svangerskabsforebyggende virkning blev set i et stort studie efter markedsføringen med mere end 17.000 kvinder, der anvender Mirena. Da anvendelsen af Mirena ikke kræver, at brugeren overholder indtagelse af daglig dosis, er graviditetsfrekvenserne ved ”typisk anvendelse” de samme som de frekvenser, der er set i kontrollerede kliniske studier (”perfekt anvendelse”).

Anvendelsen af Mirena påvirker ikke den fremtidige fertilitet. Graviditet indtraf hos ca. 80 % af de kvinder, som ønskede at blive gravide inden for 12 måneder efter fjernelse af indlægget.

Blødningsmønstret er et resultat af den direkte virkning af levonorgestrel på endometriet og afspejler ikke ovariecyklus. Der er ingen tydelig forskel i follikeludvikling, ægløsning eller østradiol- og progesteronproduktion hos kvinder med forskellige blødningsmønstre. Under de første måneders brug kan der være en stigning i antallet af pletblødninger som følge af hæmningen af endometrieproliferationen. Den stærke hæmning af endometriet

resulterer herefter i en reduktion af varighed og omfang af blødningen. Svage blødninger udvikler sig ofte til oligomenorré eller amenorré. Ovariefunktionen er normal og østradiolkoncentrationerne bevares, selv ved amenorré.

Mirena kan anvendes til behandling af idiopatisk menorrhagi. Hos kvinder med menorrhagi falder blodtabet ved menstruation med 62-94 % efter 3 måneders brug, og med 71-95 % efter 6 måneders brug. Sammenlignet med ablation eller resection af endometriet havde Mirena en lige så stor virkning med hensyn til at reducere blodtabet i forbindelse med menstruation i op til 2 år. Menorrhagi forårsaget af submukøse fibromer vil måske reagere mindre positivt. Reduceret blødning øger hæmoglobinkoncentrationen i blodet. Mirena lindrer i en del tilfælde dysmenorrhoea.

Mirenas forebyggende effekt mod endometriehyperplasi under fortsat østrogenbehandling har været konsistent, hvad enten østrogen er blevet administreret peroralt eller transdermalt. Den observerede hyppighed af hyperplasi under østrogenbehandling alene er så høj som 20 %. I kliniske undersøgelser med i alt 634 perimenopausale og postmenopausale kvinder, som anvender Mirena, er der ikke indberettet tilfælde af endometriehyperplasi i løbet af observationsperioden fra 1 til 5 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Det aktive indholdsstof i Mirena er levonorgestrel. Levonorgestrel frigives direkte i uterus kaviteten. De anslåede *in vivo*-frigivelseshastigheder over 5 år ses i tabel 4.

Tabel 4: Anslået *in vivo*-frigivelseshastighedsfrekvenser for Mirena:

Tid	Anslået <i>in vivo</i> -frigivelseshastighed [$\mu\text{g}/24$ timer]
24 dage efter oplægning	21
60 dage efter oplægning	21
1 år efter oplægning	19
3 år efter oplægning	14
5 år efter oplægning	11
8 år efter oplægning	7
Gennemsnit over 1. år	20
Gennemsnit over 3 år	18
Gennemsnit over 5 år	15
Gennemsnit over 8 år	13

Absorption:

Efter indsættelse frigives levonorgestrel i uterus kaviteten uden forsinkelse baseret på målinger af koncentrationen i serum. Mere end 90 % af den frigivne levonorgestrel er tilgængelig systemisk.

Efter indsættelse af Mirena kan levonorgestrel findes i serum/plasma efter 1 time. Maksimumkoncentrationen på ca. 180 ng/l (CV 38,3 %) nås inden for 2 uger efter indsættelsen. I overensstemmelse med den faldende frigivelseshastighed falder den geometriske middelkoncentration i serum/plasma af levonorgestrel kontinuerligt som vist i tabel 5.

Table 5: Samlede LNG-plasmakoncentrationer:

Tid efter indsættelse	Samlede LNG-plasmakoncentrationer [ng/l] (geometrisk CV%)
24 dage	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 høje lokale lægemiddelsponering i uterus-kaviteten medfører en stor koncentrationsgradient fra endometrium til myometrium (gradienten fra endometrium til myometrium er større end en faktor 100). Koncentrationen af levonorgestrel i serum er lav (gradienten fra endometrium til serum er større end en faktor 1.000). Efter langtidsbehandling på 12, 24 og 60 måneder af unge kvinder, blev der observeret plasmakoncentrationer på henholdsvis 180 ± 66 pg/ml, 192 ± 140 pg/ml og 159 ± 60 pg/ml.

Hos postmenopausale kvinder, som bruger Mirena sammen med non-oral østrogenbehandling, falder den mediane serumkoncentration af levonorgestrel fra 257 pg/ml (25. – 75. percentiler: 186 pg/ml til 326 pg/ml) efter 12 måneder til 149 pg/ml (122 pg/ml til 180 pg/ml) efter 60 måneder. Når Mirena bruges sammen med oral østrogenbehandling, øges serumkoncentrationen af levonorgestrel efter 12 måneder til ca. 478 pg/ml (25. – 75. percentiler: 341 pg/ml til 655 pg/ml). Det skyldes, at oral behandling med østrogen inducerer dannelsen af SHBG.

Fordeling:

Levonorgestrel bindes uspecifikt til albumin og specifikt til det kønshormonbindende globulin (SHBG). Mindre end 2 % af det cirkulerende levonorgestrel findes som frit steroid. Levonorgestrel binder sig med høj affinitet til SHBG. Derfor medfører ændringer i koncentrationen af SHBG i serum en stigning (ved højere SHBG-koncentrationer) eller et fald (ved lavere SHBG-koncentrationer) i den totale levonorgestrel-koncentration i serum. Koncentrationen af SHBG falder med gennemsnitligt ca. 20 % i løbet af de første to måneder efter oplægning af Mirena og forbliver derefter stabil med kun en let stigning indtil afslutningen af de 8 års anvendelse.

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen af levonorgestrel er ca. 106 l hos normalvægtige kvinder.

Det har vist sig, at legemsvægten og serum-SHBG påvirker den systemiske koncentration af levonorgestrel, dvs. lav legemsvægt og/eller højt SHBG-niveau øger koncentrationen af levonorgestrel. Hos kvinder i den fertile alder med lav legemsvægt (37 til 55 kg) er den mediane serumkoncentration af levonorgestrel ca. 1,5 gange højere end hos kvinder, der vejer over 55 kg.

Biotransformation:

Levonorgestrel metaboliseres ekstensivt. De vigtigste metaboliseringsveje er reduktionen i $\Delta 4$ -3-oxo-gruppen og hydroxyleringer ved positionerne 2α , 1β og 16β efterfulgt af konjugering. CYP3A4 er det hovedenzym, der er involveret i levonorgestrels oxidative metabolisme. Tilgængelige *in vitro*-data antyder, at CYP-medierede

biotransformationsreaktioner kan være af mindre relevans for levonorgestrel sammenlignet med reduktion og konjugation.

Elimination:

Total plasmaclearance for levonorgestrel er ca. 1,0 ml/min/kg. Der udskilles kun spormængder af levonorgestrel i uændret form. Levonorgestrel udskilles som metabolitter i urin og fæces i omtrent lige store mængder. Udskillelshalveringstiden, som hovedsageligt repræsenteres af metabolitter, er ca. 1 dag.

Linearitet/non-linearitet:

Levonorgestrels farmakokinetik afhænger af koncentrationen af SHBG, som selv bliver påvirket af østrogen og androgen. Et fald i SHBG-koncentrationen medfører et fald i den samlede koncentration af levonorgestrel i serum, hvilket tyder på, at levonorgestrel har en ikke-lineær farmakokinetik med hensyn til tid. Da Mirena hovedsageligt virker lokalt, forventes der ikke nogen indvirkning på virkningen af Mirena.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Levonorgestrel er et velkendt gestagen med anti-østrogen aktivitet. Sikkerhedsprofilen efter systemisk administration er veldokumenteret. En undersøgelse med aber med intrauterin tilførsel af levonorgestrel i 9-12 måneder bekræftede lokal farmakologisk aktivitet med god lokal tolerance og viste ingen tegn på systemisk toksicitet. Embryotoksicitet blev ikke observeret i kaniner efter intrauterin administration af levonorgestrel. Sikkerhedsvurderingen af elastomer komponenterne af hormonbeholderen, polyethylenstofferne i produktet samt kombinationen af elastomer og levonorgestrel er baseret på både en vurdering af genetisk toksikologi generelt med *in vitro* og *in vivo* testsystemer og af biokompatibilitetstests med *in vitro* testsystemer samt biokompatibilitetstest udført på mus, rotter, marsvin og kaniner. Bioinkompatibilitet har ikke kunnet påvises.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polydimetylsiloxan elastomer
Silica, kolloid vandfri
Polyethylen
Bariumsulfat
Jernoxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Indlægget samt tilbehør er pakket i en varmekselet steriliseret TYVEK pose.

Indfører: Produktet er pakket i en steriliseret termoformet blisterpakning med aftageligt låg.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En udtaget Mirena bør håndteres som medicinsk affald, idet den kan indeholde hormonrester. Indføreren bør håndteres som hospitalsaffald, og den ydre karton samt blisterpakningen håndteres som almindeligt husholdningsaffald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

14881

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. april 1993

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

17. januar 2023