PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Mirena 20 mikrogram/24 timmar intrauterint inlägg

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mirena innehåller 52 mg levonorgestrel. Genomsnittlig frisättningshastighet *in vivo* är ca 20 mikrogram/24 timmar under det första året.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Intrauterint inlägg.

Det intrauterina inlägget består av en vit eller nästan vit hormonkärna som omges av ett halvgenomskinligt membran, en hormonkapsel som är fastsatt på ett T-format plastskelett. Det vita T-skelettet har en ögla i ena änden och två armar i den andra. Bruna uttagstrådar är fästade i öglan. Mirenas T-skelett innehåller bariumsulfat, vilket gör det synligt vid röntgenundersökning. Den vertikala stammen av inlägget är laddat i insättningsröret vid införarens topp. Det intrauterina inlägget och införaren är fria från synliga föroreningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen
Inlägget är tillverkat av en polyetylenstomme med en hormonkärna bestående av en blandning av polydimetylsiloxan och levonorgestrel runt den vertikala armen. Hormonkärnan täcks av ett polydimetylsiloxan-membran som reglerar frisättningen av levonorgestrel. Den T-formade ramen är impregnerad med bariumsulfat för identifiering via röntgen.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception
Idiopatisk menorragi
Skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Mirena sätts in i livmoderkaviteten och är effektiv i 8 år för indikationen antikonception och i 5 år för indikationerna idiopatisk menorragi och som skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen. För tidpunkt gällande uttagande/utbyte se avsnitt ”*Insättning och uttagande/utbyte*”.

Vid hormonell substitutionsterapi används inlägget i kombination med orala eller transdermala östrogenpreparat utan gestagener.

Insättning och uttagande/utbyte

Insättning

Det rekommenderas starkt att Mirena endast sätts in av hälso- och sjukvårdspersonal med tidigare erfarenhet av att sätta in Mirena och/eller som har genomgått tillräcklig utbildning för insättning av Mirena.

RESTRICTED

Före insättning ska patienten 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/konsultation).

Tabell 1: När ska Mirena sättas in hos fertila kvinnor

Börja med Mirena	- 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. - 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.
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 sättas in omedelbart efter en abort i första trimestern. I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.
Utbyte av Mirena	Mirena kan bytas ut mot ett nytt inlägg när som helst under menstruationscykeln. I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.
Byte från en annan preventivmetod (t.ex. kombinerade p-piller, p-implantat)	- Mirena kan sättas in omedelbart om det är rimligt säkert att kvinnan inte är gravid. - Behov av ytterligare preventivmedel: Om det har gått mer än 7 dagar sedan menstruationen började ska kvinnan avstå från vaginalt samlag eller använda ytterligare preventivmedel under de kommande 7 dagarna.

Viktig information att ha i åtanke under eller efter insättning
Vid besvärlig insättning och/eller om svåra smärtor eller blödningar inträffar under eller efter insättningen bör lämpliga åtgärder vidtas, som gynekologisk undersökning och ultraljud, för att utesluta perforation.

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 tillräckligt för att utesluta partiell perforation och ultraljudsundersökning kan övervägas (se avsnitt 4.4).

RESTRICTED

När Mirena används i endometrieskyddande syfte under substitutionsbehandling med östrogen, kan insättning ske när som helst om kvinnan är blödningsfri, i andra fall under de sista dagarna av menstruationen eller bortfallsblödningen.

Uttagande/utbyte

Antikonception: Inlägget bör tas ut eller bytas ut efter 8 år.

Fortsatt preventivt skydd efter uttagande

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

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

Skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen: Inlägget bör tas ut eller bytas ut efter 5 år vid användning för indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen.

Mirena tas ut genom att man försiktigt drar i trådarna med tång. Användning av överdriven kraft/vassa instrument under uttagandet kan skada inlägget. Efter att Mirena har tagits ut ska inlägget kontrolleras för att säkerställa att det är intakt och att hela inlägget har tagits ut. Under besvärliga uttaganden 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, fastställ inläggets placering med ultraljud eller någon annan metod. Om inlägget är kvar i livmoderkaviteten, kan det tas ut med en smal tång. Det kan bli nödvändigt att vidga cervikalkanalen eller göra andra kirurgiska ingrepp.

Instruktioner för användning och hantering
Mirena tillhandahålls i steril förpackning som inte skall öppnas förrän omedelbart före insättningen. Produkten skall hanteras aseptiskt. Om den sterila förpackningen brutits bör produkten kasseras. Speciell instruktion för insättning finns i förpackningen.

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

<u>Särskilda patientgrupper</u>

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant indikation för användning av Mirena före menarche.

Äldre
Mirena har inte studerats hos kvinnor över 65 år.

Patienter med nedsatt leverfunktion

RESTRICTED

Mirena är kontraindicerat till kvinnor med akut leversjukdom eller levertumör (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Mirena har inte studerats hos kvinnor med nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Konstaterad eller misstänkt graviditet
- Gestagen-känsliga tumörer, t.ex. bröstcancer
- Pågående eller recidiverande bäckeninflammation
- Cervicit
- Infektion i nedre genitalier
- Endometrit postpartum
- Infektion efter abort inom de tre senaste månaderna
- Tillstånd som medför ökad infektionsbenägenhet
- Cervikal dysplasi
- Malignitet i cervix eller uterus
- Odiagnosticerad onormal uterin blödning
- Medfödd eller förvärvad uterin anomali inklusive myom om de påverkar 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

Användning av Mirena under substitutionsbehandling med östrogen.

Om Mirena används i samband med substitutionsbehandling med östrogen ska även säkerhetsinformationen för östrogenläkemedlet följas.

Mirena bör 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

Mirena bör användas med försiktighet hos kvinnor med medfödd hjärtsjukdom eller hjärtklaffssjukdom med risk för infektiös endokardit.

Låg-dos levonorgestrel kan påverka glukostoleransen och blodsockernivån bör följas hos diabetiker. Normalt behöver man dock inte ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder Mirena.

Oregelbundna blödningar kan maskera vissa symtom och tecken på endometriepolyper eller cancer. I dessa fall måste diagnostiska åtgärder övervägas.

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

<u>Medicinsk undersökning/konsultation</u>

Innan insättning skall kvinnan informeras om hur Mirena verkar, dess risker, inklusive tecken och symtom på dessa risker såsom beskrivna i bipacksedeln, samt biverkningar vid användning av Mirena. En läkarundersökning som inkluderar en gynekologisk undersökning och undersökning av brösten bör

RESTRICTED

göras. Cellprov bör tas vid behov, efter utvärdering av behörig sjukvårdspersonal. Graviditet och sexuellt överförbara sjukdomar skall uteslutas och behandling av underlivsinfektioner måste vara avslutad. Livmoderns läge och livmoderkavitetens storlek skall bestämmas. Det är särskilt viktigt att inlägget placeras i fundus för att åstadkomma en jämn fördelning av gestagenet i endometriet, förhindra utstötning och ge maximal verkan. Instruktionerna för insättning bör därför följas noga. Eftersom insättningstekniken är annorlunda jämfört med andra inlägg, bör särskild tonvikt läggas på träning i korrekt införingsteknik. Insättning och uttagning kan medföra viss smärta och blödning. Speciellt hos nulligravida och hos kvinnor med uttalad uterusatrofi är insättning ofta förenad med smärta. Proceduren kan framkalla svimning som vasovagal reaktion eller krampanfall hos kvinnor med epilepsi. I kliniska studier användes dilatation av cervix och/eller paracervikalblockad hos 18% av peri- och postmenopausala kvinnor. 35% av kvinnorna upplevde mer än lindrig smärta vid insättning.

En förnyad undersökning bör göras 4-12 veckor efter insättningen. Vaginal ultraljudsundersökning kan övervägas för att bekräfta att inlägget sitter i rätt läge. Om Mirena inte kan hittas i livmodern ska utstötning eller fullständig perforation övervägas (se avsnittet ”Perforation” nedan) och röntgenundersökning kan göras. Därefter bör en undersökning göras en gång om året, eller oftare om det är kliniskt indicerat.

Mirena är inte lämpligt som postkoitalt antikonceptionsmedel.

Eftersom oregelbundna blödningar/stänkblödningar är vanligt under de första månaderna av behandlingen, rekommenderas att före insättning utesluta patologiska tillstånd i endometriet. Patologiska tillstånd i endometriet måste uteslutas hos kvinnor som sedan tidigare har en Mirena insatt och som efter påbörjad östrogen substitutionsbehandling får blödningsrubbningar.

Om oregelbundna blödningar utvecklas under en långtidsbehandling, bör också lämpliga diagnostiska åtgärder vidtas.

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. I vissa av dessa fall kan inlägget återfinnas utanför livmodern. Inlägget måste då tas ut, och kirurgi kan bli nödvändig.

Förekomsten av perforation har undersökts hos spiralanvändare 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)

	Ammar vid tidpunkten för insättning	Ammar 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)

RESTRICTED

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 retroflekterad livmoder.

En förnyad undersökning efter insättning bör följa instruktionerna givna ovanför, under rubriken ”Medicinsk undersökning/konsultation”, inklusive övervägande av vaginal ultraljudsundersökning för att säkerställa att inlägget sitter rätt 4 till 12 veckor efteråt. Dessa kan anpassas efter kliniskt behov hos kvinnor med riskfaktorer för perforation.

Försvunna trådar

Om trådarna vid en uppföljande undersökning inte syns vid livmoderhalsen, måste en eventuell 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. Vaginal 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.

Oligo/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. Graviditet bör uteslutas om menstruation inte inträffar inom 6 veckor efter senast påbörjad menstruation. Graviditetstestet behöver inte upprepas hos amenorroiska kvinnor om inte andra symtom tyder på graviditet.

När Mirena används i kombination med kontinuerlig östrogen substitutionsbehandling, minskar blödningsrubbningarna successivt under första året. Under månaderna 10-12 är 40% av kvinnorna helt blödningsfria.

Bäckeninfektion

Insättning av Mirena kan vara förenad med en risk för infektion. Inför insättning bör pågående infektion samt riskfaktorer för underlivsinfektion uteslutas. 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. Att ha flera sexuella partners är en känd riskfaktor för bäckeninflammation. Bäckeninfektion kan få allvarliga konsekvenser i form av minskad fertilitet och ökad risk för ektopisk graviditet. Som vid andra gynekologiska och kirurgiska ingrepp kan svår infektion eller sepsis (inkluderande sepsis orsakad av grupp A-streptokocker) förekomma efter insättning av intrauterina inlägg, även om detta är extremt sällsynt.

Vid recidiverande endometrit eller bäckeninfektioner eller om en akut infektion är allvarlig eller inte svarar på behandling inom några dagar, måste inlägget tas ut.

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

RESTRICTED

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 symtom 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.

Bröstcancer

Tillgängliga data visar att Mirena inte ökar risken för bröstcancer hos premenopausala kvinnor under 50 år. På grund av den begränsade exponeringen i Mirenastudier med indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen, är tillgängliga data inte tillräckliga för att bekräfta eller tillbakavisa risken för bröstcancer när Mirena används för denna indikation.

Ektopisk graviditet

Kvinnor med anamnes på ektopisk graviditet, operation av äggledare eller bäckeninfektioner löper större risk för ektopisk graviditet. Ektopisk graviditet bör övervägas vid underlivssmärtor, särskilt i samband med utebliven menstruation eller om en kvinna med amenorré börjar blöda.
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-interventions-, kohortstudie med en observationsperiod på 1 år, var antalet ektopiska graviditeter hos användare av Mirena 0,02%. I kliniska studier var det absoluta antalet ektopiska graviditeter hos användare av Mirena ca. 0,1 % per år, jämfört med 0,3-0,5 % per år för kvinnor som inte använder något antikonceptionsmedel. Men om en kvinna blir gravid med Mirena in situ är den relativa sannolikheten för ektopisk graviditet ökad.

Ovarialcystor

Eftersom den preventiva effekten av Mirena huvudsakligen beror på dess lokala effekt, är det vanligt med ovulatoriska cykler med follikelruptur hos kvinnor i fertil ålder. Ibland fördröjs follikelatresin och follikelutvecklingen fortsätter. Dessa förstorade folliklar kan inte skiljas kliniskt från ovarialcystor. Ovarialcystor har rapporterats som biverkning hos ca 7 % av kvinnorna som använder Mirena. Majoriteten av dessa folliklar är asymtomatiska, men några kan medföra underlivssmärta eller dyspareuni.

RESTRICTED

I de flesta fall försvinner ovarialcystorna spontant inom två till tre månader. Om så inte skulle ske, rekommenderas fortsatta ultraljudsundersökningar och andra terapeutiska åtgärder och eventuellt uttag av Mirena. I sällsynta fall kan kirurgisk intervention vara nödvändig.

Psykiska störningar

Nedstämdhet och depression är välkända 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 läkare 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 kontrolleras för att säkerställa att det är intakt och att hela inlägget har tagits ut.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra, samtidigt använda läkemedel, ska konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Ämnen som ökar clearance av levonorgestrel (enzyminducerare), t ex:
Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin, och möjligen även oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin och produkter som innehåller Johannesört.

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

Substanser som minskar clearance av levonorgestrel (enzymhämmare), t ex:
Starka och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (t ex flukonazol, itrakonazol, 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 ökar 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 om 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

RESTRICTED

könsorganen hos kvinnliga foster efter lokal exponering för levonorgestrel under graviditet med en hormonspiral på plats.

Amning

Daglig dos och blodkoncentration av levonorgestrel är lägre med Mirena än med något annat hormonellt preventivmedel, även om levonorgestrel har identifierats i bröstmjölk.
Ca 0,1% av levonorgestreldosen passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med den dos som utsöndras från Mirena i livmodern.
Behandling med Mirena bör undvikas under de första sex veckorna efter förlossning hos ammande kvinnor. Det verkar inte finnas någon skadlig effekt på spädbarnets tillväxt och utveckling vid användning av Mirena efter sex veckor post partum. Laktationen synes inte påverkas kvalitativt eller kvantitativt av levonorgestrel i låg dos.

Fertilitet

Efter att Mirena har avlägsnats återgår kvinnornas fertilitet 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

De flesta kvinnor upplever förändringar i menstruationens blödningsmönster efter insättning av Mirena. De första 90 dagarna efter postmenstruell insättning av Mirena upplever 22% av kvinnorna förlängd blödning och 67% oregelbunden blödning. Vid slutet av det första året sjönk andelen till 3% respektive 19%. Samtidigt upplever 0% amenorré och 11% oligomenorré under de första 90 dagarna. Vid slutet av det första året ökar andelen till 16% respektive 57%. 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 i kombination med kontinuerlig substitutionsbehandling med östrogen utvecklas gradvis ett mönster utan blödningar hos de flesta kvinnor under det första året. Frekvenserna av biverkningar som rapporterats med Mirena sammanfattas i tabellen nedan. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100) och ingen känd frekvens (*kan inte beräknas från tillgängliga data*). Tabellen nedan redovisar biverkningar enligt MedDRAs organklassificering. Frekvenserna är baserade på rådata för händelser som observerats i kliniska studier på indikationerna antikonception och idiopatisk menorragi/rikliga menstruationsblödningar, och omfattar 5091 kvinnor och 12 101 kvinnoår.

Biverkningar i kliniska studier på indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen (som omfattar 511 kvinnor och 1218,9 kvinnoår) observerades vid en liknande frekvens såvida inte annat anges i en fotnot.

Tabell 3: Biverkningar

Klassificering av organsystem	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer				Sepsis (inkluderande sepsis orsakad av grupp A-streptokocker)
Immunsystemsjukdomar				Hyper-sensitivitet

RESTRICTED

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
				inklusive utslag, urtikaria och angioödem
Psykiatriska sjukdomar		Nedstämdhet/ depression Minskad libido		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän		
Vaskulära sjukdomar		Yrsel		
Magtarmkanalen	Buksmärta/ bäckensmärta	Illamående		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Akne Hirsutism	Alopeci Kloasma/ hyper-pigmentering av huden	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggvärk**		
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Blödnings-störningar inklusive ökad och minskad menstruell blödning, spotting, oligomenorré och amenorré Vulvovaginit* Genitala flytningar*	Inflammation i övre genitalier Ovarialcysta Dysmenorré Bröstsmärtor** Utstötning av intrauterint inlägg (helt eller delvis)	Perforation av livmodern ***	
Utredningar		Viktökning		Ökat blodtryck

Den lämpligaste MedDRA termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.
* Endometrieskyddande studier: "vanliga"
** Endometrieskyddande studier: "mycket vanliga"
***Denna frekvens är baserad på en stor prospektiv, jämförande, icke-interventions kohortstudie med spiralanvändare. Studien visade att amning vid tiden för insättning samt insättning under upp till 36 veckor efter förlossningen är oberoende riskfaktorer för perforation (se avsnitt 4.4). I kliniska studier 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 mellan år 6 till 8.

<u>Tillstånd under graviditet, puerperiet och perinatalt</u>

RESTRICTED

När en kvinna blir gravid med Mirena in situ ökar den relativa risken för ektopisk graviditet (se avsnitt 4.4).

Partnern kan känna utdragstrådarna vid samlag.

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Risken för bröstcancer är inte känd när Mirena används vid indikationen skydd mot endometriehyperplasi under pågående substitutionsbehandling med östrogen.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Följande biverkningar har rapporterats i samband med insättning eller avlägsnande av Mirena: Smärta och blödning vid insättning och avlägsnande, vasovagal reaktion med yrsel eller synkope relaterat till insättning. Förfarandet kan utlösa krampanfall hos patienter med epilepsi.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Ej relevant.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Intrauterint inlägg av plast med gestagener ATC kod: G02BA03

Levonorgestrel är ett gestagen med antiöstrogen effekt som används inom gynekologin på olika sätt: Som gestagenkomponent i orala antikonceptionsmedel och i hormonell substitutionsterapi, eller för antikonception med enbart gestagen i minipiller och i subdermala implantat. Levonorgestrel kan också tillföras livmoderkaviteten i form av ett intrauterint inlägg. Detta möjliggör en mycket låg, daglig dos eftersom hormonet frisätts direkt till målorganet.

Mirena har huvudsakligen lokala gestagena effekter i livmoderkaviteten. Den höga levonorgestrelkoncentrationen i endometriet nedreglerar östrogen- och gestagenreceptorerna i endometriet. Detta minskar endometriets känslighet 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 av Mirena. Förtjockning av cervixsekretet försvårar spermiernas passage genom cervikalkanalen. Den lokala miljön i livmoder och äggledare hämmar spermiemobiliteten och funktionen och förhindrar implantation. Ovulationen hämmas hos en del kvinnor.

Den antikonceptionella effekten hos Mirena har studerats i 5 omfattade kliniska studier i vilka 3 330 kvinnor använt Mirena. 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

RESTRICTED

Mirena under år 6 till 8 var Pearl Index 0,28 [95% KI (0,03; 1,00)]. Den antikonceptionella effekten av Mirena sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Kumulativt graviditetstal (%) och Pearl Index

År	**Kumulativt graviditetstal (%)* (95% KI)**	**Pearl Index (95% KI)**
Antikonceptionell effekt under År 1 till 5 (N=3330, Sammanslagen data från antikonceptions-studier vid upp till 5 års användning)		
År 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
År 1 till 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Antikonceptionell effekt under år 6 till 8 (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 orsakades av oupptäckta utsötningar och/eller perforationer. Liknande antikonceptionell effekt har rapporterats i en stor observationsstudie där fler än 17000 kvinnor använt Mirena. Eftersom användning av Mirena inte kräver något dagligt intag, liknar graviditetsfrekvens vid ”typisk användning” den som observerats i kontrollerade kliniska studier (”perfekt användning”).

Användningen av Mirena tycks inte påverka den framtida fertiliteten. Ca 80% av kvinnorna som hade graviditetsönskan, blev gravida inom 12 månader efter att inlägget tagits ut.

Blödningsmönstret är ett resultat av den direkta verkan av levonorgestrel på endometriet och avspeglar inte den ovariella cykeln. 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 beroende på inaktivering av proliferationen i endometriet. Därefter ger den kraftiga endometriesuppressionen kortare och sparsammare menstruationsblödningar. Sparsamma blödningar utvecklas ofta till oligomenorré eller amenorré. Ovariefunktionen är ofta normal och östradiolnivåerna bibehålls även vid amenorré.

Mirena kan med framgång användas vid idiopatisk menorragi. Hos menorragiska 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, uppvisade Mirena samma effekt med hänsyn till reducerad blödningsmängd i upp till 2 år. Menorragi förorsakad av submukösa myom verkar inte svara lika bra på Mirena.

Den observerade årliga hyperplasifrekvensen under enbart östrogenbehandling är ca 20%. I kliniska studier 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.

RESTRICTED

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den aktiva substansen i Mirena är levonorgestrel. Levonorgestrel frisätts direkt i livmodern. De beräknade frisättningshastigheterna *in vivo* vid olika tidpunkter anges i tabell 5.

Tabell 5: Uppskattade frisättningshastigheter *in vivo* för Mirena:

Tid	Uppskattad frisättningshastighet *in vivo* [mikrogram/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. Mer än 90 % av frisatt levonorgestrel är systemiskt tillgängligt.

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

Tabell 6: Total plasmakoncentration av levonorgestrel:

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

Hos kvinnor i reproduktiv ålder med låg kroppsvikt (37 till 55 kg) är den genomsnittliga serumkoncentrationen ca. 1,5 gång högre.

Den höga lokala läkemedelsexponeringen i livmoderkaviteten 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 >1000-faldigt).

Hos postmenopausala kvinnor som använder Mirena tillsammans med en icke-peroral östrogenbehandling, minskar median serumkoncentration av levonorgestrel från 257 pg/ml (25:e till

RESTRICTED

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 jämfört med vid icke-peroral östrogenbehandling, ca. 478 pg/ml (25:e till 75:e percentilen: 341 pg/ml till 655 pg/ml), som följd av induktion av SHBG genom oral östrogenbehandling.

Distribution
Levonorgestrel är ospecifikt bundet till serumalbumin och specifikt till SHBG. Mindre än 2 % av cirkulerande levonorgestrel förekommer som fri steroid. Levonorgestrel binder till SHBG med hög affinitet. 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.

Den uppskattade genomsnittliga distributionsvolymen för levonorgestrel är ca. 106 liter.

Metabolism
Levonorgestrel metaboliseras till stor del. De viktigaste metaboliseringsvägarna är reduktionen av Δ4 3 oxo-gruppen och hydroxyleringar vid positionerna 2α, 1β och 16β, följt av konjugering. CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet som är 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 ca. 1,0 ml/min/kg. Den terminala halveringstiden för levonorgestrel är ca 20 timmar. Endast spårmängder av levonorgestrel utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna utsöndras i feces och urinen i ett förhållande
på ca 1.

Linjäritet/icke-linjäritet
Farmakokinetiken för levonorgestrel beror på koncentrationen av SHBG, som i sin tur påverkas av östrogener och androgener. En minskning av koncentrationen av SHBG leder till en minskning av den totala koncentrationen levonorgestrel i serum, vilket tyder på en icke-linjär farmakokinetik för levonorgestrel med avseende på tiden. Eftersom Mirena huvudsakligen verkar lokalt, förväntas ingen inverkan på effekten av Mirena.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polydimetylsiloxan elastomer
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Polyeten
Bariumsulfat
Järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

RESTRICTED

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten är förpackad i en steriliserad termoformad tryckförpackning med ett avdragbart lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Se ”Instruktioner för insättning” i bipacksedeln.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11668

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1992-10-23/2007-10-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-20

RESTRICTED