

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirena 20 microgrammi/24ore sistema a rilascio intrauterino

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sistema a rilascio intrauterino contiene:

52 mg di levonorgestrel, e ha un rilascio iniziale di levonorgestrel di 20 µg/24h.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema a rilascio intrauterino.

Il sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel consiste in un nucleo bianco o quasi bianco di farmaco, coperto da una membrana opaca, montato sul braccio verticale di un corpo a T. Il corpo bianco a T ha un occhio ad un'estremità del braccio verticale e due bracci orizzontali all'altra estremità. I fili di rimozione marroni sono fissati all'occhio. Il corpo a T di Mirena contiene del bario solfato che lo rende visibile ai raggi X. Il braccio verticale del sistema intrauterino è contenuto nella parte distale del tubo inseritore. Sia il sistema intrauterino sia l'inseritore sono essenzialmente esenti da impurezze visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Contraccezione, menorragia idiopatica, prevenzione dell'iperplasia endometriale in corso di estrogenoterapia sostitutiva.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Mirena viene inserito nella cavità uterina ed è efficace per un periodo di 5 anni. Il rilascio iniziale di levonorgestrel *in vivo* è di circa 20 µg/24h e si riduce a circa 18 µg/24h dopo 1 anno e a 10 µg/24h dopo 5 anni. Nell'arco di 5 anni il rilascio medio di levonorgestrel è di circa 15 µg/24 h.

Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, Mirena può essere utilizzato in associazione a preparati orali o transdermici a base di solo estrogeno.

Mirena, quando inserito correttamente seguendo le istruzioni, ha una percentuale di fallimento approssimativamente dello 0,2% a un anno ed una percentuale di fallimento cumulativa circa dello 0,7% a 5 anni.

#### Inserimento e rimozione/sostituzione

Nelle donne in età fertile, l'inserimento di Mirena nella cavità uterina deve avere luogo entro 7 giorni dall'inizio della mestruazione. Mirena può essere sostituito con un nuovo dispositivo in qualsiasi momento del ciclo. Il dispositivo può anche essere inserito immediatamente dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

Dopo un parto l'inserimento dovrà essere rinviato fino alla completa involuzione dell'utero e comunque non prima di 6 settimane dopo il parto. Se l'involuzione dell'utero è ritardata deve essere considerata la possibilità di rinviare l'inserzione a 12 settimane dopo il parto.

In caso di inserimento difficoltoso e/o con dolore particolare o sanguinamento durante o dopo l'inserimento, deve essere presa in considerazione la possibilità di perforazione uterina e devono essere

intraprese le misure necessarie quali: visita ginecologica ed ecografia. La sola visita ginecologica (incluso il controllo dei fili) può non essere sufficiente ad escludere la perforazione parziale.

Nella prevenzione della iperplasia endometriale durante estrogenoterapia sostitutiva Mirena può essere inserito in qualunque momento se la donna è amenorrea, oppure negli ultimi giorni di mestruazione o di emorragia da sospensione.

E' vivamente raccomandato che Mirena venga inserito solo da medici esperti (ostetriche/operatori sanitari (secondo i casi)) che abbiano esperienza con l'inserimento di Mirena e/o che siano adeguatamente addestrati.

Mirena viene rimosso tirando delicatamente i fili con una pinza da medicazione. Se i fili non sono visibili e il dispositivo si trova nella cavità uterina, può essere rimosso utilizzando una pinza ad anelli a stretto raggio d'apertura. Può essere necessaria la dilatazione del canale cervicale o altra manovra chirurgica.

Il dispositivo deve essere rimosso dopo un periodo di cinque anni. Se si desidera continuarne l'uso, può essere sostituito immediatamente con uno nuovo.

Nelle donne in età fertile, se si vuole evitare una gravidanza è necessario rimuovere il dispositivo entro 7 giorni dall'inizio della mestruazione, sempre che la donna abbia mestruazioni regolari. Se il dispositivo viene rimosso in altri periodi del ciclo o la donna non ha un ciclo mestruale regolare ed ha avuto rapporti sessuali durante la settimana precedente la rimozione, potrebbe instaurarsi una gravidanza. Per assicurare una contraccezione continua, dovrebbe essere inserito un nuovo dispositivo intrauterino o si dovrebbe iniziare un metodo contraccettivo alternativo.

Dopo la rimozione di Mirena, è necessario verificare che il dispositivo sia intatto. In singoli casi, durante le rimozioni difficoltose, è stato riportato che il cilindro contenente l'ormone è scivolato sopra i bracci orizzontali, nascondendoli al suo interno. Una volta accertata l'integrità del dispositivo, questa situazione non richiede ulteriori interventi. Le protuberanze dei bracci orizzontali, di solito, impediscono il distacco completo del cilindro dal corpo a T.

### **Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Mirena è fornito in una confezione sterile che non deve essere aperta fino al momento dell'inserimento. Il prodotto deve essere maneggiato in condizioni asettiche. Se la confezione sterile appare danneggiata, il prodotto deve essere scartato.

### ***Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti***

#### ***Popolazione pediatrica***

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Mirena prima del menarca.

#### ***Pazienti anziani***

Mirena non è stato studiato in donne al di sopra dei 65 anni di età.

#### ***Pazienti con compromissione della funzionalità epatica***

Mirena è controindicato nelle donne con epatopatie acute o tumori epatici (vedere paragrafo 4.3).

#### ***Pazienti con compromissione della funzionalità renale***

Mirena non è stato studiato in donne con funzionalità renale compromessa.

#### **4.3. Controindicazioni**

- Gravidanza accertata o presunta;
- tumori progestinico-dipendenti, ad esempio cancro del seno;
- malattia infiammatoria pelvica in atto o ricorrente;
- cervicite;
- infezioni del tratto genitale inferiore;
- endometrite postpartum;
- aborto settico nei tre mesi precedenti;
- condizioni associate ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni;
- displasia cervicale;
- tumori maligni dell'utero o della cervice;
- sanguinamento uterino anormale non diagnosticato;
- anomalie dell'utero congenite o acquisite compresi i fibromi che deformano la cavità uterina;
- epatopatia acuta o tumore epatico;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Utilizzo di Mirena insieme ad un estrogeno per la terapia ormonale sostitutiva

Nel caso in cui Mirena venga utilizzato insieme ad un estrogeno per la terapia ormonale sostitutiva, le informazioni relative alla sicurezza dell'estrogeno si applicano in aggiunta e devono essere seguite.

Mirena deve essere usato con cautela solo dopo parere specialistico, o deve essere presa in considerazione la sua rimozione, nel caso sia presente o si manifesti per la prima volta una delle seguenti condizioni:

- emicrania, emicrania focale con perdita asimmetrica della vista o altri sintomi indicativi di ischemia cerebrale transitoria,
- cefalea eccezionalmente intensa,
- ittero,
- spiccato aumento della pressione arteriosa,
- gravi arteriopatie quali ictus o infarto del miocardio,
- tromboembolismo venoso acuto.

Mirena deve essere usato con cautela nelle donne con cardiopatia congenita o valvulopatia a rischio di endocardite batterica.

Dosi anche basse di levonorgestrel possono influire sulla tolleranza al glucosio. E' pertanto opportuno controllare la glicemia in pazienti diabetiche che utilizzano Mirena. Tuttavia, non è generalmente necessario modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano Mirena.

Sanguinamenti irregolari possono mascherare i sintomi e segni di una poliposi o di un tumore endometriale ed in tal caso sarà necessario prendere in considerazione tutte le misure atte a chiarire la diagnosi.

Mirena non è il metodo di prima scelta né per donne giovani nullipare, né per donne in postmenopausa con avanzata atrofia uterina.

**Esame medico / consultazione**

Prima dell'inserimento, la donna deve essere informata sull'efficacia, sui rischi inclusi i segni ed i sintomi di questi rischi come descritti nel Foglio illustrativo e sugli effetti indesiderati di Mirena. Deve essere effettuata una visita ginecologica completa compreso un esame pelvico ed un esame delle mammelle. Deve essere eseguito uno striscio cervicale se necessario, in accordo alla valutazione del ginecologo. Devono essere escluse una gravidanza in atto e malattie sessualmente trasmesse ed eventuali infezioni agli organi genitali devono essere adeguatamente trattate fino alla guarigione. Devono essere determinate la posizione dell'utero e le dimensioni della cavità uterina. E' di particolare importanza il corretto posizionamento di Mirena nel fondo dell'utero per garantire un'esposizione uniforme dell'endometrio al progestinico, prevenire l'espulsione del dispositivo e ottimizzarne l'efficacia. Pertanto le istruzioni per l'inserimento devono essere seguite attentamente. Poiché la tecnica d'inserimento è differente dagli altri sistemi intrauterini, è essenziale l'addestramento ad una corretta tecnica di inserimento. L'inserimento e la rimozione del dispositivo possono comportare un po' di dolore e sanguinamento. Possono verificarsi episodi di svenimento dovuti ad una reazione vaso-vagale oppure convulsioni in pazienti epilettiche.

La donna dovrà essere visitata nuovamente dopo 4-12 settimane dall'inserimento e, successivamente, una volta all'anno oppure più frequentemente laddove clinicamente indicato.

Mirena non è idoneo ad essere impiegato come metodo contraccettivo post-coitale.

Poiché nei primi mesi dopo l'inserimento di Mirena è frequente la comparsa di sanguinamento irregolare o spotting, prima dell'inserimento deve essere esclusa la presenza di qualunque patologia endometriale.

Se in donne già utilizzatrici di Mirena a scopo contraccettivo e che vogliono continuarne l'uso, compaiono emorragie vaginali irregolari dopo l'inizio di un'estrogenoterapia sostitutiva, deve essere esclusa la presenza di patologie endometriali.

Anche in caso di comparsa di sanguinamenti irregolari durante un trattamento prolungato è necessario un attento esame diagnostico.

**Oligo/amenorrea**

Oligomenorrea e amenorrea si sviluppano gradualmente rispettivamente nel 57% e nel 16% delle donne in età fertile durante il primo anno di utilizzo. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza se la mestruazione non compare entro 6 settimane dall'inizio della precedente. Non è necessario ripetere un test di gravidanza nelle donne amenorroiche a meno che non siano presenti altri segni di gravidanza.

Quando Mirena viene utilizzato in combinazione con estrogenoterapia sostitutiva continua, nella maggior parte delle donne, nel corso del primo anno dopo l'inserimento, si sviluppa gradualmente un quadro di amenorrea.

**Infezione pelvica**

Il tubo di inserimento contribuisce alla protezione di Mirena da contaminazioni microbiche durante la manovra di applicazione e l'inseritore è stato progettato per ridurre al minimo il rischio di infezioni. Nelle utilizzatrici di dispositivi intrauterini al rame l'incidenza di infezioni pelviche è più elevata nel primo mese dopo l'inserimento e diminuisce col tempo.

Alcuni studi indicano una minore incidenza di infezioni pelviche nelle donne che utilizzano Mirena rispetto a quella osservata con i dispositivi intrauterini al rame.

Un fattore di rischio noto per la malattia infiammatoria pelvica è rappresentato dai rapporti sessuali non protetti con più partner. L'infezione pelvica può avere gravi conseguenze e può compromettere la fertilità ed aumentare il rischio di gravidanza ectopica.

Come con altre procedure ginecologiche o chirurgiche e sebbene sia estremamente raro, a seguito dell'inserimento del dispositivo intrauterino si può verificare una grave infezione o sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A).

Mirena deve essere rimosso in caso di episodi ricorrenti di endometrite o infezioni pelviche o nel caso di una grave infezione acuta che non risponda al trattamento nel giro di pochi giorni.

E' consigliato un esame batteriologico ed un attento controllo anche quando sono presenti sintomi discontinui indicativi di infezione.

### **Espulsione**

I sintomi dell'espulsione parziale o completa di un dispositivo intrauterino possono comprendere sanguinamento o dolore. Comunque il dispositivo può essere espulso dalla cavità uterina senza che la donna se ne accorga, portando ad una perdita della protezione contraccettiva. Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di Mirena. Poiché Mirena induce una diminuzione del flusso mestruale, l'aumento del flusso mestruale può essere indicativo di un'espulsione.

Se il dispositivo non è in posizione corretta, deve essere rimosso e ne può essere inserito uno nuovo.

La donna deve essere informata su come controllare la presenza dei fili di Mirena.

### **Perforazioni uterine**

Casi di perforazione o penetrazione del corpo dell'utero o della cervice da parte di un dispositivo intrauterino si verificano prevalentemente durante l'inserimento, sebbene possano non essere rilevati fino a qualche tempo più tardi, e possono diminuire l'efficacia di Mirena. In questi casi il dispositivo deve essere rimosso; potrebbe essere necessario un intervento chirurgico.

In un ampio studio prospettico comparativo non interventistico di coorte, condotto in utilizzatrici di dispositivi intrauterini (IUD) (N=61.448 donne) per un periodo di osservazione di 1 anno, l'incidenza della perforazione è stata 1,3 (95% CI: 1,1-1,6) ogni 1000 inserimenti nell'intera coorte in studio; 1,4 (95% CI: 1,1-1,8) ogni 1000 inserimenti nella coorte di Mirena e 1,1 (95% CI: 0,7-1,6) ogni 1000 inserimenti nella coorte con IUD al rame.

Lo studio ha dimostrato che sia l'allattamento al tempo dell'inserimento che l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto, erano associati ad un aumentato rischio di perforazione (vedere tabella 1). Entrambi i fattori di rischio erano indipendenti dalla tipologia di IUD inserito.

Tabella 1: Incidenza della perforazione ogni 1000 inserimenti per l'intero studio di coorte osservato per un periodo di 1 anno, stratificato per allattamento e tempo di inserimento dal parto (donne che hanno partorito)

|                                                | In allattamento al momento dell'inserimento | Non in allattamento al momento dell'inserimento |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Inserimento ≤ 36 settimane successive al parto | 5,6<br>(95% CI 3,9-7,9; n=6047 inserimenti) | 1,7<br>(95% CI 0,8-3,1; n=5927 inserimenti)     |
| Inserimento > 36 settimane successive al parto | 1,6<br>(95% CI 0,0-9,1; n=608 inserimenti)  | 0,7<br>(95% CI 0,5-1,1; n=41910 inserimenti)    |

Estendendo il periodo di osservazione a 5 anni in un sottogruppo di questo studio (N=39.009 donne utilizzatrici di Mirena o IUD al rame, il 73% di queste donne avevano a disposizione l'informazione lungo l'intero periodo dei 5 anni), l'incidenza di perforazione rilevata in maniera puntuale lungo l'intero periodo dei 5 anni è stata di 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) per 1.000 inserimenti. L'allattamento al seno al tempo dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dal parto sono stati confermati come fattori di rischio nel sottogruppo seguito per 5 anni.

Il rischio di perforazione può essere aumentato in donne con utero retroverso fisso.

Il riesame successivo all'inserimento deve seguire le istruzioni date al paragrafo “Esame medico / consultazione” che può essere adattato come indicato dal punto di visto clinico nelle donne con fattori di rischio per la perforazione.

### **Cancro del seno**

Una metanalisi che ha considerato i dati di 54 studi epidemiologici ha dimostrato un lieve aumento del rischio relativo (RR=1,24) di cancro del seno diagnosticato in donne in corso di trattamento con contraccettivi orali combinati (COC), principalmente per le donne che utilizzano preparati estroprogestinici. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei COC. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Il rischio di cancro del seno nelle donne che utilizzano contraccettivi contenenti solo progestinico è probabilmente simile a quello associato ai contraccettivi orali combinati (COC). Tuttavia per i preparati contenenti solo progestinico, l'evidenza si basa su una popolazione di utilizzatrici molto più piccola e pertanto è meno conclusiva di quella relativa ai COC.

### **Rischio in donne in post-menopausa**

Il rischio di cancro del seno è aumentato in donne in post-menopausa che utilizzano terapia ormonale sostitutiva (TOS) sistemica (ad esempio orale o transdermica). Questo rischio è più elevato con TOS combinata estro-progestinica rispetto a TOS a base di soli estrogeni. Le informazioni relative al prodotto con componente estrogenica devono essere consultate per ulteriori informazioni.

### **Gravidanza ectopica**

Le donne con anamnesi di gravidanza ectopica, chirurgia tubarica o infezione pelvica sono a maggior rischio di gravidanza ectopica. La possibilità di una gravidanza extrauterina deve essere presa in considerazione in caso di dolori al basso ventre, specialmente in concomitanza con la cessazione delle mestruazioni o la comparsa di sanguinamenti in una donna precedentemente amenorrea.

Il rischio assoluto di gravidanza ectopica nelle utilizzatrici di Mirena è basso a seguito della ridotta probabilità complessiva di gravidanza nelle utilizzatrici di Mirena rispetto alle non-utilizzatrici di alcun contraccettivo. In un ampio studio prospettico comparativo non interventistico di coorte con un periodo di osservazione di 1 anno, il tasso assoluto di gravidanze ectopiche con Mirena è stato dello 0,02%. Negli studi clinici il tasso assoluto di gravidanze ectopiche con Mirena è stato approssimativamente dello 0,1% per anno rispetto allo 0,3-0,5% per anno nelle donne che non utilizzano alcun contraccettivo. Tuttavia, se si instaura una gravidanza in una donna con Mirena *in situ*, la probabilità relativa che questa sia una gravidanza ectopica è aumentata.

### **Mancata individuazione dei fili**

Se i fili di rimozione non sono visibili nella cervice durante gli esami di controllo deve essere esclusa una gravidanza in atto. I fili possono essere stati trascinati all'interno dell'utero o del canale cervicale e possono ricomparire nel successivo periodo mestruale. Nel caso sia stata esclusa una

gravidanza, i fili possono generalmente essere individuati sondando delicatamente con uno strumento idoneo. Se i fili non sono individuabili, deve essere presa in considerazione la possibilità di espulsione o perforazione. Si può utilizzare l'ecografia per controllare il corretto posizionamento del dispositivo. Se l'ecografia non è disponibile o non ha successo, per localizzare Mirena si può fare una radiografia.

#### **Follicoli ingrossati**

Poiché l'azione contraccettiva di Mirena è soprattutto dovuta ad un effetto locale, nelle donne in età fertile si hanno generalmente cicli ovulatori con rottura del follicolo. Talvolta l'atresia follicolare è ritardata e l'accrescimento del follicolo continua. Questi follicoli ingrossati non possono essere distinti clinicamente dalle cisti ovariche. In circa il 7% delle donne che utilizzano Mirena sono state segnalate cisti ovariche come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi questi follicoli sono asintomatici, sebbene in qualche caso possano essere associati a dolore pelvico o dispareunia.

Nella **maggior parte dei** casi le cisti ovariche scompaiono spontaneamente in 2-3 mesi. Se questo non dovesse verificarsi, si raccomanda un monitoraggio ecografico ed eventuali altre misure diagnostico-terapeutiche. Raramente può essere necessario un intervento chirurgico.

#### **Disturbi psichiatrici**

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Possono verificarsi interazioni con i farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi microsomiali, con conseguente aumento del metabolismo del levonorgestrel e riduzione della clearance degli ormoni sessuali.

Farmaci che aumentano la clearance del levonorgestrel:

Fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, rifabutina ed eventualmente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni.

L'influenza di questi farmaci sull'efficacia di Mirena non è nota, ma non si ritiene che sia d'importanza rilevante per il meccanismo d'azione locale.

Farmaci con effetto variabile sulla clearance del levonorgestrel:

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molti inibitori delle proteasi HIV/HCV e gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche del progestinico.

Farmaci che riducono la clearance del levonorgestrel (inibitori enzimatici):

Gli inibitori forti e moderati del CYP3A4 quali antifungini azolici (ad es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (ad es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo d'uva possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del progestinico.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

## **Gravidanza**

L'uso di Mirena è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta (vedere sezione 4.3 Controindicazioni).

Se si instaura una gravidanza in una donna con Mirena *in situ*, si raccomanda la rimozione del dispositivo poiché un contraccettivo intrauterino lasciato in sede può aumentare il rischio di aborto spontaneo o di parto prematuro. Deve essere esclusa una gravidanza ectopica. La rimozione di Mirena, come anche l'esplorazione uterina, possono provocare un aborto spontaneo. Se il dispositivo intrauterino non può essere rimosso bisogna prendere in considerazione l'interruzione della gravidanza.

Se una donna desidera proseguire la gravidanza e il dispositivo non può essere rimosso, deve essere informata sui rischi e sulle possibili conseguenze di un parto prematuro. In questo caso la gravidanza deve essere strettamente controllata. La donna deve essere avvertita della necessità di riferire tutti i sintomi indicatori di complicanze gravidiche, come i dolori addominali crampiformi con febbre.

Deve essere presa in considerazione la possibilità che si verifichino effetti virilizzanti sul feto a causa della somministrazione intrauterina e dell'esposizione locale all'ormone. L'esperienza clinica circa l'esito di gravidanze con Mirena *in situ* è limitata, grazie alla sua alta efficacia contraccettiva. Comunque la donna deve essere informata che, ad oggi, non ci sono evidenze di anomalie congenite in donne utilizzatrici di Mirena che abbiano portato a termine una gravidanza.

## **Allattamento**

La dose giornaliera di levonorgestrel e le concentrazioni plasmatiche sono basse con Mirena rispetto ad altri contraccettivi ormonali, sebbene il levonorgestrel sia stato identificato nel latte materno.

Circa lo 0,1% della dose di levonorgestrel è trasferito al neonato durante l'allattamento. Tuttavia, è improbabile che vi sia un rischio per il neonato con la dose rilasciata da Mirena, quando il dispositivo è inserito nella cavità uterina.

Non sembrano esservi effetti nocivi sull'accrescimento o lo sviluppo del bambino quando l'utilizzo di Mirena inizia dopo 6 settimane dal parto.

I metodi contraccettivi a base di solo progestinico non sembrano influenzare la quantità o la qualità del latte materno.

Raramente sono stati riportati sanguinamenti uterini nelle donne che utilizzano Mirena durante l'allattamento.

## **Fertilità**

Dopo la rimozione di Mirena, la donna ritorna alla sua normale condizione di fertilità.

### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti relativi alla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

## **Sintesi del profilo di sicurezza**

Dopo l'inserimento di Mirena, nella maggior parte delle donne il profilo dei sanguinamenti si modifica. Nel corso dei primi 90 giorni successivi all'inserimento postmestruale di Mirena, il 22%

delle donne riferisce sanguinamenti prolungati ed il 67% sanguinamenti irregolari. Queste percentuali scendono rispettivamente al 3% e 19% al termine del primo anno di utilizzo. Contemporaneamente, amenorrea ed oligomenorrea, presenti rispettivamente nello 0% e nell'11% delle donne nei primi 90 giorni, interessano il 16% e 57% delle donne al termine del primo anno di utilizzo.

Quando Mirena viene utilizzato in associazione ad estrogenoterapia sostitutiva, un quadro di amenorrea si sviluppa gradualmente nel corso del primo anno nella maggior parte delle donne.

Nelle donne fertili il numero medio di giorni di spotting al mese diminuisce gradualmente da 9 a 4 giorni durante i primi 6 mesi d'uso. La percentuale delle donne con sanguinamenti prolungati (più di 8 giorni) diminuisce dal 20% al 3% durante i primi 3 mesi d'uso. In studi clinici durante il primo anno di utilizzo, il 17% delle donne presentano amenorrea di durata di almeno 3 mesi.

Gli effetti indesiderati sono più comuni durante i primi mesi dopo l'inserzione, e diminuiscono durante l'uso prolungato. In aggiunta agli eventi avversi elencati al paragrafo 4.4 sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati con l'uso di Mirena.

#### **Tabella dell'elenco delle reazioni avverse**

La frequenza delle reazioni avverse osservate con l'uso di Mirena è riportata nella seguente tabella. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota. La tabella 2 riporta le reazioni avverse, classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze rappresentano le incidenze grezze degli eventi osservati negli studi clinici nelle indicazioni contraccezione e menorragia idiopatica/menstruazioni abbondanti, che hanno coinvolto 5.091 donne e 12.101 donna-anno

Le reazioni avverse negli studi clinici nell'indicazione prevenzione dell'iperplasia endometriale in corso di estrogenoterapia sostitutiva (che hanno coinvolto 514 donne e 1218,9 donna-anno) sono state osservate con una frequenza simile, salvo dove specificato con una nota.

Tabella 2: reazioni avverse

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                              | <b>Molto comune</b><br>≥ 1/10                                                                                                                                             | <b>Comune</b><br>≥1/100 a<br><1/10                                                                                                                                     | <b>Non comune</b><br>≥1/1000 a <1/100                 | <b>Raro</b><br>≥1/10000<br>a<br><1/1000 | <b>Non nota</b>                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                  |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                        |                                                       |                                         | ipersensibilità, comprese eruzione cutanea, orticaria ed angioedema |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                                             |                                                                                                                                                                           | umore depresso/<br>depressione                                                                                                                                         |                                                       |                                         |                                                                     |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                     | cefalea                                                                                                                                                                   | emicrania                                                                                                                                                              |                                                       |                                         |                                                                     |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                       | dolore addominale/pelvico                                                                                                                                                 | Nausea                                                                                                                                                                 |                                                       |                                         |                                                                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                   |                                                                                                                                                                           | acne<br>irsutismo                                                                                                                                                      | Alopecia,<br>cloasma/<br>iperpigmentazione della cute |                                         |                                                                     |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> |                                                                                                                                                                           | dolore lombare**                                                                                                                                                       |                                                       |                                         |                                                                     |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>             | cambiamenti nei sanguinamenti, compresi aumento e diminuzione del sanguinamento mestruale, spotting, oligomenorrea ed amenorrea<br>vulvovaginite*<br>secrezione genitale* | infezione del tratto genitale superiore<br>cisti ovarica<br>dismenorrea<br>mastodinia**, espulsione del dispositivo contraccettivo intra-uterino (completa e parziale) | perforazione uterina ***                              |                                         |                                                                     |
| <b>Esami diagnostici</b>                                                 |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                        |                                                       |                                         | aumento della pressione arteriosa                                   |
|                                                                          |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                        |                                                       |                                         |                                                                     |

Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

\* Studi sulla prevenzione dell'iperplasia endometriale: "comune"

\*\* Studi sulla prevenzione dell'iperplasia endometriale: "molto comune"

\*\*\* Questa frequenza si basa su un ampio studio prospettico comparativo non interventistico di coorte condotto in utilizzatrici di IUD, che ha dimostrato che l'allattamento al momento dell'inserimento e l'inserimento fino a 36 settimane dopo il parto costituiscono dei fattori di rischio indipendenti per la perforazione (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici con Mirena che escludono le donne in allattamento, la frequenza di perforazione risulta "rara".

#### Infezioni ed infestazioni

Casi di sepsi (inclusa la sepsi streptococcica di gruppo A) sono stati riportati a seguito dell'inserimento di dispositivi intrauterini (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### **Descrizione di particolari reazioni avverse**

➤ Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali:

Quando si instaura una gravidanza in una donna con Mirena in situ, il rischio relativo di gravidanza ectopica è aumentato.

➤ Patologie dell'apparato riproduttivo:

Il rischio di cancro della mammella quando Mirena viene usato nell'indicazione prevenzione dell'iperplasia endometriale in corso di estrogenoterapia sostitutiva non è noto.

Sono stati riportati casi di cancro della mammella (frequenza non nota, vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

I fili di rimozione possono essere avvertiti dal partner durante i rapporti sessuali.

In associazione con l'inserimento o la rimozione di Mirena sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Dolore da procedura, sanguinamento da procedura, reazione vaso-vagale correlata all'inserimento con capogiro o sincope. La procedura può scatenare una crisi convulsiva in pazienti epilettiche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non pertinente.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: Altri ginecologici, contraccettivi intrauterini.

Codice ATC: G02BA03

Categoria farmacoterapeutica: sistema intrauterino plastico con progestinico.

Il levonorgestrel è un progestinico con attività anti-estrogenica con diversi impieghi in ginecologia: come componente progestinico nei contraccettivi orali e nelle terapie ormonali sostitutive; nella contraccezione, come monocomponente delle minipillole e negli impianti sottocutanei. Il levonorgestrel può anche essere somministrato direttamente nella cavità uterina mediante un dispositivo a rilascio intrauterino. Con questa metodologia si può utilizzare un dosaggio giornaliero molto basso, in quanto l'ormone viene rilasciato direttamente nell'organo bersaglio.

Mirena esplica un effetto progestinico principalmente locale nella cavità uterina. Le elevate concentrazioni di levonorgestrel nell'endometrio inibiscono la sintesi endometriale di recettori degli estrogeni e del progesterone, rendendo l'endometrio insensibile all'estradiolo circolante, con una marcata azione antiproliferativa. Durante l'utilizzo di Mirena sono state osservate modificazioni morfologiche dell'endometrio ed una debole reazione locale da corpo estraneo. L'ispessimento del muco cervicale impedisce il passaggio degli spermatozoi nel canale cervicale. All'interno dell'utero e delle tube la motilità e la funzionalità degli spermatozoi vengono inibite, impedendo il concepimento. In alcune donne l'ovulazione viene soppressa.

L'efficacia contraccettiva di Mirena è stata studiata in 5 studi clinici principali con 3330 donne che hanno usato Mirena. La percentuale di fallimento (Pearl Index) è stata approssimativamente dello 0,2% ad un anno, con una percentuale di fallimento cumulativa di circa lo 0,7% a 5 anni. La percentuale di fallimento include anche le gravidanze dovute alle espulsioni misconosciute e alle perforazioni. Un'analoga efficacia contraccettiva è stata osservata in un grande studio post-marketing con più di 17.000 donne utilizzatrici di Mirena. Poiché l'uso di Mirena non richiede una compliance di assunzione giornaliera da parte dell'utilizzatrice, la percentuale di gravidanze in condizioni di "uso tipico" è simile a quella osservata negli studi clinici controllati ("uso perfetto").

L'utilizzo di Mirena non influenza la fertilità futura. Circa l'80% delle donne che desiderano una gravidanza concepisce entro 12 mesi dalla rimozione del dispositivo.

Il profilo mestruale deriva dall'azione diretta del levonorgestrel sull'endometrio e non riflette il ciclo ovarico. In donne con diversi profili mestruali non si è riscontrata una differenza evidente nello sviluppo follicolare, nell'ovulazione e nella produzione di estradiolo e progesterone. Durante il processo di inattivazione della proliferazione dell'endometrio vi può essere un aumento iniziale di episodi di spotting nei primi mesi dopo l'inserimento del dispositivo. In seguito, la marcata soppressione dell'endometrio determina una riduzione della durata e del volume del sanguinamento mestruale durante l'utilizzo di Mirena. Una riduzione del flusso mestruale si trasforma frequentemente in oligomenorrea o amenorrea. La funzionalità ovarica è normale ed i livelli di estradiolo si mantengono nella norma, anche in donne che usano Mirena con amenorrea.

Mirena può essere utilizzato con successo nel trattamento della menorragia idiopatica. La perdita di sangue mestruale di donne con menorragia si è ridotta del 62-94% al termine dei primi 3 mesi di utilizzo e del 71-95% al termine dei primi 6 mesi. Se confrontato con l'ablazione o la resezione dell'endometrio, Mirena si è dimostrato ugualmente efficace nel ridurre la perdita di sangue mestruale fino a due anni. La menorragia dovuta a fibromi sottomucosi può rispondere meno favorevolmente. La diminuzione del flusso mestruale aumenta la concentrazione ematica di emoglobina. Mirena può anche alleviare la dismenorrea.

L'efficacia di Mirena nel prevenire l'iperplasia endometriale durante trattamento estrogeno continuo è stata egualmente buona sia quando l'estrogeno veniva somministrato per via orale sia in caso di somministrazione transdermica. La monoterapia con estrogeni induce iperplasia nel 20% dei casi. Negli studi clinici effettuati su un totale di 634 donne in perimenopausa e postmenopausa

che utilizzavano Mirena, non sono stati riportati casi di iperplasia endometriale nel gruppo in postmenopausa durante un periodo di osservazione variabile da 1 a 5 anni.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il principio attivo di Mirena è il levonorgestrel, che viene rilasciato direttamente nella cavità uterina. Le velocità di rilascio stimate *in vivo* a tempi diversi sono riportate nella tabella 3.2.

**Tabella 3-2 - Velocità di rilascio stimate *in vivo* per Mirena:**

| <i>Tempo</i>                            | <b>Velocità di rilascio stimata<br/>in vivo [<math>\mu</math>g/24 ore]</b> |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Iniziale</i></b>                  | <b>20</b>                                                                  |
| <b><i>1 anno dopo l'inserimento</i></b> | <b>18</b>                                                                  |
| <b><i>5 anni dopo l'inserimento</i></b> | <b>10</b>                                                                  |
| <b><i>Media durante i 5 anni</i></b>    | <b>15</b>                                                                  |

### ➤ Assorbimento

Il rilascio di levonorgestrel nella cavità uterina inizia subito dopo l'inserimento di Mirena, a quanto si evince dalle misurazioni delle concentrazioni sieriche. Più del 90% del levonorgestrel rilasciato è disponibile a livello sistemico.

Dopo l'inserimento di Mirena, il levonorgestrel è rintracciabile nel siero dopo 1 ora. La concentrazione massima viene raggiunta entro 2 settimane dall'inserimento. In corrispondenza della diminuzione della velocità di rilascio, la concentrazione sierica mediana di levonorgestrel diminuisce da 206 pg/ml (25°-75° percentile: 151 pg/ml - 264 pg/ml) a 6 mesi a 194 pg/ml 146 pg/ml - 266 pg/ml) a 12 mesi ed a 131 pg/ml (113 pg/ml - 161 pg/ml) a 60 mesi in donne in età riproduttiva di peso superiore ai 55 kg.

L'alta esposizione locale al farmaco nella cavità uterina porta ad un forte gradiente di concentrazione dall'endometrio al miometrio (gradiente endometrio-miometrio >100 volte), e a basse concentrazioni di levonorgestrel nel siero (gradiente endometrio-siero >1000 volte).

### ➤ Distribuzione

Il levonorgestrel è legato in modo aspecifico all'albumina sierica ed in modo specifico alla Globulina Legante gli Ormoni Sessuali (SHBG). Meno del 2% del levonorgestrel in circolo è presente in forma di steroide libero. Il levonorgestrel si lega con alta affinità alla SHBG. Di conseguenza, le modifiche nella concentrazione di SHBG nel siero inducono un aumento (a concentrazioni più alte di SHBG) o una riduzione (a concentrazioni più basse di SHBG) della concentrazione totale sierica di levonorgestrel. Durante il primo mese successivo all'inserimento di Mirena, la concentrazione di SHBG si riduce in media di circa 20-30%, rimane stabile durante il primo anno ed aumenta leggermente da quel momento in poi. Il volume apparente di distribuzione medio del levonorgestrel è di circa 106 L.

E' stato osservato che il peso corporeo e le concentrazioni sieriche di SHBG influenzano la concentrazione sistemica di levonorgestrel, nel senso che un peso corporeo basso e/o un livello di SHBG elevato aumentano la concentrazione di levonorgestrel. Nelle donne in età riproduttiva con un basso peso corporeo (da 37 a 55 kg) la concentrazione sierica mediana di levonorgestrel è circa 1,5 volte maggiore.

Nelle donne in postmenopausa che usano Mirena insieme ad un trattamento estrogeno non orale, la concentrazione sierica mediana di levonorgestrel diminuisce da 257 pg/ml (25°-75° percentile: 186 pg/ml 326 pg/ml) a 12 mesi fino a 149 pg/ml (122 pg/ml 180 pg/ml) a 60 mesi. Quando Mirena è usato insieme ad un trattamento estrogeno orale, la concentrazione sierica di levonorgestrel a 12 mesi aumenta ad approssimativamente 478 pg/ml (25°-75° percentile: 341 pg/ml 655 pg/ml) a causa dell'induzione della SHBG da parte degli estrogeni orali.

#### ➤ **Biotrasformazione**

Il levonorgestrel è ampiamente metabolizzato. Le più importanti vie metaboliche sono la riduzione del gruppo  $\Delta 4$ -3-oxo e le idrossilazioni in posizione  $2\alpha$ ,  $1\beta$  e  $16\beta$ , seguite dalla coniugazione. Il CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo ossidativo del levonorgestrel. I dati disponibili in vitro suggeriscono che le reazioni di biotrasformazione mediate dal CYP possono essere di rilevanza inferiore per il levonorgestrel rispetto alla riduzione ed alla coniugazione.

#### ➤ **Eliminazione**

La clearance totale del levonorgestrel dal plasma è approssimativamente di 1,0 ml/min/kg. Solo minime quantità di levonorgestrel vengono escluse in forma non modificata. I metaboliti vengono escreti con le feci e le urine con un rapporto pari a circa 1. L'emivita di escrezione, che è rappresentata principalmente dai metaboliti, è di circa 1 giorno.

#### *Linearità/non linearità*

La farmacocinetica del levonorgestrel dipende dalla concentrazione di SHBG la quale, a sua volta, è influenzata dai livelli di estrogeni e androgeni. Una riduzione della concentrazione di SHBG determina una riduzione della concentrazione totale di levonorgestrel nel siero, indicativa di una farmacocinetica del levonorgestrel non-lineare rispetto al tempo. Poiché l'azione di Mirena è principalmente locale, da questo non si prevede alcun impatto sulla sua efficacia.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La valutazione preclinica di sicurezza non rivela rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, farmacocinetica, tossicità, genotossicità, e potenziale cancerogeno del levonorgestrel.

Il levonorgestrel è un progestinico ben noto. Il suo profilo di sicurezza a seguito di somministrazione sistemica è ben documentato. Studi sulle scimmie con somministrazione intrauterina di levonorgestrel per un periodo di 9-12 mesi ha confermato l'attività farmacologica locale, una buona tollerabilità locale e l'assenza di segni di tossicità sistemica. Nel coniglio, a seguito di somministrazione intrauterina di levonorgestrel non si sono evidenziati segni di embriotossicità. La valutazione della sicurezza dei componenti elastomerici del cilindro contenente l'ormone, del materiale polietilenico del corpo del dispositivo e della miscela di elastomero e levonorgestrel, effettuata sia in merito alla genotossicità, con test standard in vitro ed in vivo, sia alla biocompatibilità, con test nel topo, nel ratto, nella cavia, nel coniglio ed in vitro, non ha mostrato segni di bioincompatibilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Polidimetilsilossano elastomero, silice colloidale anidra, polietilene, bario solfato, ossido di ferro.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3. Periodo di validità**

3 anni.

**6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

L'imballaggio esterno contiene un sistema a rilascio intrauterino.

Il sistema viene confezionato dentro un contenitore sterile tipo blister termoformato. La pellicola trasparente è costituita da APET o PETG e la pellicola bianca è in polietilene.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Mirena è posto in un contenitore sterile che deve essere aperto solo prima dell'inserimento. Il dispositivo, una volta tolto dall'involucro, deve essere utilizzato in ambiente asettico. Qualora il contenitore si presentasse danneggiato, il dispositivo intrauterino dovrà essere eliminato nel modo appropriato per i farmaci. Anche dopo la rimozione, il dispositivo intrauterino deve essere eliminato nel modo appropriato per i farmaci poiché contiene residui ormonali. L'inseritore deve essere eliminato come rifiuto ospedaliero, mentre il contenitore esterno e quello interno devono essere eliminati come rifiuti domestici. Nella confezione sono inserite speciali istruzioni per l'inserimento. Per maggiori informazioni leggere attentamente il paragrafo relativo all'inserimento nel paragrafo "4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Poiché la tecnica di inserimento è diversa da quella degli altri dispositivi intrauterini, è necessario porre particolare attenzione all'apprendimento della stessa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con la normativa vigente locale.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare AIC: Bayer AG - Leverkusen - Germania.

Rappresentante in Italia: Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 029326016

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19.01.1996/29.01.2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2019