

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mirena 20 míkrogrömm/24 klst. leginnlegg

2. INNIHALDSLÝSING

Levónorgestrel 20 míkrogrömm/24 klst. Heildarmagn levónorgestrel er 52 mg, en í upphafi losna u.þ.b 20 míkrogrömm/24 klst.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Leginnlegg.

Levónorgestrel leginnleggið er gert úr hvítum eða beinhvítum hormónakjarna sem er þakinn ógegnisærri himnu sem sett er á lóðétta hlutann á T-laga innlegginu. Hvíta T-laga innleggið er með lykkju á öðrum enda lóðréttu hlutans og tvo lárétta arma á hinum endanum. Á lykkjunni eru brúnir þræðir til að hægt sé að fjarlægja innleggið. T-laga hluti Mirena inniheldur baríum sulfat sem gerir innleggið sjáanlegt á röntgenmynd. Lóðréttu hluta leginnleggsins er komið fyrir í hlífðarröri efst í uppsetningarbúnaðinum. Leginnleggið og uppsetningarbúnaðurinn eru laus við sjáanleg óhreinindi.

Eiginleikar lyfjaformsins

Leginnleggið er gert úr pólýetýleni með hormónakjarna sem er samsettur úr blöndu af pólýtvímetýlsíloxani og levónorgestrel í kringum lóðréttan arm. Hormónakjarninn er þakinn pólýtvímetýlsíloxan himnu sem stjórnar losun levónorgestrels. T-laga formið er meðhöndlað með baríumsulfati svo hægt sé að sjá leginnleggið við röntgenmyndatöku.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Getnaðarvörn.

Miklar, sjálfvaktar legblæðingar.

Vörn gegn ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppþótarmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Mirena er sett í legholið og verkar í 6 ár sem getnaðarvörn og í 5 ár gegn miklum, sjálfvöktum legblæðingum og sem vörn gegn ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppþótarmeðferð.

Innlegg sett upp og fjarlægt/nýtt sett upp

Mælt er með að aðeins lækna með reynslu og/eða nægilega þjálfun í Mirena uppsetningum setji Mirena upp.

Hjá konum á barneignaraldri á að setja Mirena upp í legholið innan 7 daga frá því að tíðablæðingar hefjast. Setja má nýtt innlegg í stað Mirena hvenær sem er á tíðahring. Einnig má setja innleggið upp strax eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Uppsetningum eftir fæðingu á að fresta þar til legið er að fullu hjaðnað, en þó ekki fyrr en sex vikum eftir fæðingu. Ef leghjöðnun seinkar verulega, skal íhuga að bíða þar til 12 vikur eru frá fæðingu. Ef uppsetning er erfið og/eða óvenju mikill verkur eða blæðing eru til staðar við uppsetningu eða eftir

hana, skal hafa í huga möguleikann á legrofi (perforation) og bregðast við á viðeigandi hátt, svo sem með lækni skoðun og ómskoðun. Ekki er víst að lækni skoðun ein og sér (ásamt skoðun á þráðum) sé nægjanleg til að útiloka legrof að hluta.

Þegar Mirena er notað í tengslum við uppþótarmeðferð með estrógeni til að verja legslímuna má setja það upp hvenær sem er hjá konum með tíðateppu eða á síðustu dögum tíðablæðinga eða blæðingum sem líkjast tíðablæðingum.

Mirena er fjarlægt með því að toga varlega í þræðina með tóng. Ef þræðirnir sjást ekki og innleggið er í legholi, má fjarlægja það með því að nota mjóan haka. Þá getur þurft að víkka leghálsinn eða nota önnur skurðaðgerðarinngríp.

Fjarlægja á innleggið eftir 6 ár ef það er notað til getnaðarvarnar, en eftir 5 ár ef það er notað gegn miklum, sjálfvöktum legblæðingum eða sem vörn gegn ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppþótarmeðferð. Óski konan eftir að halda áfram að nota sömu aðferð, má setja upp nýtt innlegg um leið og það gamla er fjarlægt.

Sé þungunar ekki óskað, á að fjarlægja innleggið innan 7 daga frá því að tíðablæðingar hófust ef konan hefur tíðir reglulega. Sé innleggið fjarlægt á öðrum tíma tíðahringsins eða konan hefur ekki haft reglulegar tíðir svo og ef konan hefur haft kynmök þá vikuna, á hún á hættu að verða þunguð. Til að tryggja stöðuga getnaðarvörn á að setja nýtt leginnlegg upp strax eða hefja notkun annarrar getnaðarvarnar.

Eftir að Mirena hefur verið fjarlægt, skal athuga hvort innleggið sé óskemmt. Í stöku tilvikum, þegar erfitt hefur verið að fjarlægja innleggið, hefur verið greint frá því að hormónahylkið fari yfir láréttu armana og þeir hverfi inn í hylkið. Slíkt þarfnast engra frekari inngrípa svo framarlega sem fullvíst er að leginnleggið sé heilt. Hnúðarnir á láréttu örmunum koma yfirleitt í veg fyrir að hylkið losni alveg frá T-laga hlutanum.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Mirena kemur í sæfðum umbúðum sem ekki á að rjúfa fyrr en að uppsetningu kemur. Við meðhöndlun skal viðhafa smitgát. Hafi sæfðar umbúðir rofnað, á að fleygja búnaðinum með sjúkrahússorpi. Sérstakar notkunarleiðbeiningar eru í pakkanum.

Börn

Engar viðeigandi ábendingar eru fyrir notkun Mirena áður en kynþroska er náð.

Aldraðir

Mirena hefur ekki verið rannsakað hjá konum eldri en 65 ára.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Mirena er ekki ætlað til notkunar hjá konum með bráðan lifrarsjúkdóm eða lifraræxli (sjá kafla 4.3)

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Mirena hefur ekki verið rannsakað hjá konum með skerta nýrnastarfsemi.

4.3 Frábendingar

- Staðfest þungun eða grunur um þungun.
- Prógesterónháð æxli, t.d. brjóstakrabbamein.
- Yfirstandandi eða endurteknar sýkingar í grindarholi.
- Leghálssbólga.
- Sýking í leggöngum.
- Legslímubólga eftir barnsburð.
- Sýking eftir fósturlát á síðustu 3 mánuðum.
- Aðstæður sem leiða til aukinnar hættu á sýkingu.
- Afbrigðilegur vöxtur í leghálsi.

- Illkynja breytingar í legi eða leghálsi.
- Ósjúkdómsgreindar og óeðlilegar legblæðingar.
- Meðfæddur eða áunninn afbrigðleiki í legi, þ.á m. góðkynja bandvefsæxli ef það hefur áhrif á legholið.
- Bráðir lifrarsjúkdómar eða lifraræxli.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun Mirena ásamt estrógeni við hormónauppbótarmeðferð.

Sé Mirena notað ásamt estrógeni við hormónauppbótarmeðferð, eiga öryggisupplýsingar um estrógen einnig við og skal fylgja þeim.

Ef eitthvert eftirfarandi ástand er til staðar eða kemur fram í fyrsta skipti skal athuga hvort fjarlægja þurfi leginnleggið eða nota megi það með varúð í samráði við sérfræðing:

- Mígreni, staðbundið mígreni með ósamhverfum sjóntruflunum eða öðrum einkennum sem geta bent til tímabundinna blóðþurrðar í heila
- Mjög alvarlegur höfuðverkur
- Gula
- Greinileg aukning í blóðþrýstingi
- Alvarlegir slagæðasjúkdómar eins og heilablóðfall eða kransæðastífla
- Brátt bláæðasegarek.

Hjá konum sem hafa meðfædda hjartasjúkdóma eða hjartalokugalla með hættu á hjartabolsbólgu skal nota Mirena með varúð. Ekki er ráðlagt að gefa þessum sjúklingum fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð sem staðalmeðferð við uppsetningu og þegar leginnleggið er fjarlægt.

Lágskammta levónorgestrel getur haft áhrif á sykurþol, og hafa á eftirlit með blóðþéttni glúkósu hjá sykursjúkum. Almenn þarf þó ekki að breyta skömmtum sykursýkilyfja hjá sykursjúkum sem nota Mirena.

Óreglulegar blæðingar geta dulið ákveðin einkenni og merki um sepa í legslímu eða krabbameins. Í þeim tilvikum á að huga vel að sjúkdómsgreiningu áður en Mirena er sett upp.

Mirena er ekki fyrsta val hjá konum eftir tíðahvörf með verulega rýrnun á legi (uterine atrophy).

Þar sem ekki er hægt að útiloka líffræðileg áhrif hormóna, ber að taka einstaklingsbundna ákvörðun með tilliti til ávinnings og áhættu, hjá konum sem greindar hafa verið með brjóstakrabbamein og konum sem greinast með brjóstakrabbamein meðan á Mirena meðferð stendur. Uppsetning Mirena getur valdið meiri sársauka hjá konum sem ekki hafa orðið þungaðar.

Læknisskoðun/viðtal

Áður en leginnleggið er sett upp á að upplýsa sjúklinginn um verkun, áhættu, þar með talin merki og einkenni þessara áhættuþátta eins og lýst í fylgiseðlinum og aukaverkanir Mirena. Ávallt á að framkvæma nákvæma læknisskoðun, þ.m.t. brjóstaskoðun og kvenskoðun og ákveða á hvort taka þurfi leghálsstrok. Útiloka á þungun og kynsjúkdóma og meðferð sýkinga í kynfærum á að vera lokið. Ákvarða skal stöðu legsins og stærð legholsins. Það er sérstaklega mikilvægt að Mirena sitji við botn legsins til þess að ná jafnri losun gestagensins í legslímu, koma í veg fyrir að það ýtist út og til að hámarka verkunina. Því skal fylgja leiðbeiningum um uppsetningu vandlega. Þar sem uppsetningartæknin er öðruvísi en fyrir önnur leginnlegg, þarf að leggja sérstaka áherslu á þjálfun á réttri uppsetningartækni. Uppsetning og brottám geta valdið nokkrum verkjum og blæðingu. Ferlið getur kallað á æðavíkkunaraðsvif (vasovagal fainting) eða krampaköst hjá sjúklingum með flogaveiki.

Skoða á konuna 4-12 vikum eftir uppsetningu og einu sinni á ári eftir það, eða oftari ef klínísk þörf er á.

Mirena hentar ekki sem getnaðarvörn eftir óvarðar samfarir.

Þar sem óreglulegar blæðingar/blettablæðingar verða yfirleitt á fyrstu mánuðum meðferðar, er mælt með útilokun á sjúkdómum í legslímu áður en leginnleggið er sett upp.

Sjúkdóma í legslímu verður að útiloka hjá konum sem fá blæðingartruflanir eftir að estrógen uppþótarmeðferð hefur verið hafin.

Verði óreglulegar blæðingar við langtímameðferð, skal einnig gera viðeigandi sjúkdómsgreiningu.

Fátíðir (oligomenorrhea)/tíðateppa

Fátíðir koma smám saman fram hjá um 57% kvenna á barneignaraldri sem nota Mirena og tíðateppa hjá 16% á fyrsta ári notkunar. Við lok 6. árs notkunar Mirena hafa fátíðir komið fram hjá 31% notenda og tíðateppa hjá 24% notenda Mirena. Líði meira en 6 vikur frá því að síðustu blæðingar hófust þarf að athuga hvort þungun hafi átt sér stað. Ekki þarf að endurtaka þungunarpróf hjá konum sem ekki hafa blæðingar, nema einnig séu önnur einkenni sem bendi til þungunar.

Þegar Mirena er notað samhliða estrógenuppþótarmeðferð, stöðvast blæðingar smám saman hjá flestum konum á fyrsta ári meðferðarinnar.

Grindarholssýking

Hlíðarrör ver Mirena gegn örverumengun á meðan hún er sett upp og er hönnuð þannig að sýkingarhætta sé sem minnst. Hjá notendum koparlykkju er sýkingarhætta í grindarholi mest fyrsta mánuðinn eftir að hún er sett upp en minnkar síðar. Nokkrar rannsóknir benda til að tíðni grindarholssýkinga sé lægri hjá þeim sem nota Mirena en þeim sem nota koparlykkju. Þekktur áhættuþáttur fyrir grindarholssýkingar eru margir rekkjunautar. Grindarholssýking getur haft alvarlegar afleiðingar og getur skert frjósemi og aukið hættu á utanlegsfóstri.

Eins og við á um aðgerðir vegna kvensjúkdóma eða önnur inngrip er möguleiki á alvarlegri sýkingu eða blóðsýkingu (þar með talið blóðsýkingu af völdum streptókokka af gerð A) eftir uppsetningu leginnleggs, þó að það komi örsjaldan fyrir.

Ef kona fær endurteknar legslímubólgu eða grindarholssýkingar, eða ef bráð sýking er alvarleg eða svarar ekki meðferð innan nokkurra daga, verður að fjarlægja innleggið.

Mælt er með bakteríurannsókn og reglulegu eftirliti, jafnvel við væg einkenni um sýkingu.

Leginnleggið ýtist út

Einkenni ef leginnlegg ýtist að hluta til eða algerlega úr leginu geta verið blæðingar eða verkir. Leginnleggið getur ýst úr legholinu án þess að konan taki eftir því. Það leiðir til þess að getnaðarvörnin bregst. Ef leginnleggið ýtist að hluta til út geta áhrif þess minnkað. Þar sem Mirena dregur úr tíðablæðingum geta auknar tíðablæðingar bent til að það hafi ýst úr leginu. Auknir erfiðleikar tengdir blæðingum geta einnig verið merki um að leginnleggið hafi ýst úr leginu hjá konum sem nota Mirena ásamt estrógenum. Ef leginnlegg hefur hreyfst úr stað þarf að fjarlægja það og setja má upp nýtt leginnlegg á sama tíma. Upplýsa skal konuna um hvernig hún athugar að þræðirnir sitji rétt.

Rof

Innleggið getur gert rauf eða gat á legbol eða legháls, oftast við uppsetningu, þó hugsanlegt sé að það komi ekki í ljós fyrr en eitthvað seinna. og getur það dregið úr verkun Mirena. Ef það gerist á að fjarlægja leginnleggið; þörf getur verið á skurðaðgerð.

Í stórri framskyggðri samanburðar hóprannsókn, án íhlutunar, þar sem fylgst var með notendum leginnleggs í 1 ár (N = 61.448 konur), var tíðni legrofs 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) á hverjar 1000 uppsetningar í öllum rannsóknarhópnum; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) á hverjar 1000 uppsetningar í Mirena hópnum og 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) á hverjar 1000 uppsetningar í koparinnleggshópnum.

Rannsóknin sýndi að bæði brjóstgjöf þegar leginnleggið var sett upp og uppsetning fyrir 36. viku eftir barnsburð, tengdust aukinni hættu á legrofi (sjá töflu 1). Báðir áhættuþættir voru óháðir gerð leginnleggsins.

Tafla 1: Tíðni legrofs á hverjar 1000 uppsetningar í öllum rannsóknarhópnum sem fylgst var með í 1 ár, skipt eftir hvort konur eru enn með barn á brjósti og tíma frá fæðingu við uppsetningu (konur sem hafa fætt barn).

	Með barn á brjósti við uppsetningu	Ekki með barn á brjósti við uppsetningu
Uppsetning ≤ 36 vikum eftir barnsburð	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 uppsetningar)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 uppsetningar)
Uppsetning > 36 vikum eftir barnsburð	1,6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 uppsetningar)	0,7 (95% CI 0,5-1,1; n=41.910 uppsetningar)

Þegar eftirfylgnitíminn var lengdur í 5 ár hjá undirhópi þátttakenda (N = 39.009 konur sem notuðu Mirena eða koparinnlegg, upplýsingar lágu fyrir hjá 73% þessara kvenna yfir allt 5 ára eftirfylgnitímabilið) var tíðni legrofs hvenær sem var á 5 ára tímabilinu 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) á hverjar 1000 uppsetningar. Brjóstgjöf á þeim tíma þegar leginnleggið var sett upp og uppsetning fyrir 36. viku eftir barnsburð voru einnig staðfestir áhættuþættir hjá undirhópnum sem fylgt var eftir í 5 ár.

Hættan á legrofi er hugsanlega aukin hjá konum með afturbeygt leg.

Við endurkomu til skoðunar eftir uppsetningu skal fylgja leiðbeiningunum í kaflanum „Læknisskoðun/viðtal“ hér fyrir ofan, og má aðlaga þær klínískum þörfum hjá konum með áhættuþætti sem leitt geta til legrofs.

Brjóstakrabbamein

Frumgreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknum sýndi eilítla aukningu á hlutfallshættu (RR = 1,24) á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem nota samsettar getnaðarvarnartöflur (COC) í dag og aðallega nota estrógen og gestagen lyf.

Þessi aukna hættu minnkar stig af stigi á 10 árum eftir að notkun samsettra getnaðarvarnartaflna (COC) er hætt. Þar sem brjóstakrabbamein er mjög sjaldgæft hjá konum undir 40 ára aldri er aukningin á fjölda greindra tilfella brjóstakrabbameins hjá þeim sem nú nota samsettar getnaðarvarnartöflur, eða hafa notað þær nýlega, lítil samanborðið við hættuna á að fá brjóstakrabbamein einhvern tíma á ævinni. Sýnt hefur verið fram á að hættan á að brjóstakrabbamein sé greint hjá konum sem nota getnaðarvarnartöflur sem eingöngu innihalda gestagen sé sú sama og við notkun annarra getnaðarvarnartaflna. Hvað varðar lyf sem eingöngu innihalda gestagen, eru upplýsingarnar byggðar á mikið minna úrtaki notenda og er því ekki eins áreiðanlegt og upplýsingarnar fyrir samsettar getnaðarvarnir til inntöku.

Fyrirliggjandi gögn sýna að Mirena eykur ekki hættu á brjóstakrabbameini hjá konum fyrir tíðahvörf, yngri en 50 ára. Ábending fyrir notkun Mirena til varnar ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppþótarmeðferð hefur varað í skamman tíma, fyrirliggjandi gögn eru ekki nægjanleg til að staðfesta eða hafna aukinni hættu á brjóstakrabbameini við þá notkun.

Áhætta fyrir konur eftir tíðahvörf

Hættan á brjóstakrabbameini er hærri hjá konum eftir tíðahvörf sem nota hormónauppbótarmeðferð (til inntöku eða í gegnum húð). Áhættan er meiri við samsett estrógen-gestagen lyf en þegar eingöngu er notað estrógen. Taka skal tillit til estrógenhluta í samantekt á eiginleikum lyfs.

Utanlegspykkt

Meiri hættta er á utanlegspykkt hjá konum með fyrri sögu um utanlegspykkt, sem hafa farið í aðgerð á eggjastokkum eða fengið grindarholssýkingar. Kviðverkir í neðri hluta kviðarhols með eða án blæðingatruflana geta verið vísbending um utanlegspykkt.

Heildarhætttan á utanlegspykkt hjá notendum Mirena er lág vegna almennt minni hætttu á þungun hjá notendum Mirena, borið saman við konur sem ekki nota neina getnaðarvörn. Í stórri framskyggnri samanburðar hóprannsókn, án íhlutunar, þar sem fylgst var með konum í 1 ár, var tíðni utanlegspykktar með Mirena 0,02%. Í klínískri rannsókn var tíðni utanlegspykktar hjá þeim sem notuðu Mirena um það bil 0,1% á ári, borið saman við 0,3-0,5% á ári hjá konum sem notuðu engar getnaðarvarnir. Þegar kona með Mirena verður þunguð eru hlutfallslegar líkur á utanlegspykkt þó auknar.

Týndir þræðir

Ef þræðirnir á innlegginu sjást ekki við leghálsinn við eftirfylgniskoðun þarf að útiloka þungun. Þræðirnir gætu hafa dregist upp í legholið eða leghálsinn og geta þá sést aftur við næstu tíðir. Ef þungun hefur verið útilokuð, er yfirleitt hægt að finna þræðina með varfærnislegri könnun með viðeigandi tæki. Ef þeir finnast ekki skal hafa í huga að leginnleggið gæti hafa ýst út eða legrof átt sér stað. Hægt er að staðsetja leginnleggið með ómskoðun. Ef ekki er hægt að nota ómskoðun eða hún ber ekki árangur, má nota röntgenmyndatöku til þess að staðsetja leginnleggið.

Blöðrur á eggjastokkum

Þar sem getnaðarvarnaráhrif Mirena eru aðallega vegna staðbundinna verkunar verður yfirleitt egglos með eggbússundrun hjá konum á barneignaraldri. Stundum seinkar lokun eggbúsins og vöxtur eggbúsins heldur áfram. Ekki er hægt að greina þessi stækkuðu eggbú klínískt frá blöðrum í eggjastokkum. Greint hefur verið frá blöðrum á eggjastokkum sem aukaverkun hjá um það bil 7% kvenna sem nota Mirena (sjá kafla 4.8). Flest þessara eggbúa eru einkennalaus, þó geta komið fram verkir í grindarholi eða sársauki við samfarir.

Í flestum tilvikum hverfa blöðrunar á eggjastokkunum sjálfkrafa eftir 2-3 mánuði. Ef það gerist ekki, er mælt með áframhaldandi eftirliti með ómskoðun og öðrum greiningar-/lækningalegum aðgerðum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur verið þörf á skurðaðgerð.

Geðraskanir

Dapurleiki og þunglyndi eru vel þekktar aukaverkanir við notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8). Þunglyndi getur verið alvarlegt og er vel þekktur áhættuþáttur fyrir sjálfsvígshæðun og sjálfsvígi. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef þær finna fyrir skapbreytingum og einkennum um þunglyndi, þ.m.t. stuttu eftir að meðferð er hafin.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Athugið: Skoða skal upplýsingar um lyf sem ávísað er samtímis til að kanna hugsanlegar milliverkanir.

Áhrif annarra lyfja á Mirena

Milliverkanir geta komið fram milli lyfja, sem m.a. geta falist í breyttri virkni ensíma, sem taka þátt í umbroti kynhormóna. Þetta getur haft í för með sér breytta úthreinsun kynhormóna. Lyf sem örva virkni CYP3A4 og auka þannig úthreinsun geta leitt til minni þéttni levónorgestrels í sermi. Á hinn bóginn geta lyf sem hamla virkni CYP3A4 leitt til aukinnar þéttni levónorgestrels. Klínísk áhrif af þessu á getnaðarvarnavirkni Mirena eru ekki þekkt, en vegna staðbundinnar verkunar Mirena er ekki talið að þau skipti miklu máli.

Lyf sem auka úthreinsun levónorgestrels, t.d.:

Fenýtóín, bartítúröt, prímídón, karbamazepín, rifampicín og hugsanlega einnig oxkarbazepín, tóþímarat, felbamat, gríseófulvín og lyf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort). Áhrif þessara lyfja á getnaðarvarnavirkni Mirena eru ekki þekkt, en ekki er talið að þau skipti mikli máli vegna staðbundinnar verkunar Mirena.

Lyf sem ýmist auka eða draga úr úthreinsun levónorgestrels:

Ýmsir HIV/HCV próteasahemlar og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð geta aukið eða minnkað plasmabéttni gestagena ef þeir eru gefnir samtímis kynhormónum.

Lyf sem draga úr úthreinsun levónorgestrels(ensímhemlar) t.d.:

Öflugir og miðlungs öflugir CYP3A4 hemlar eins og azól sveppalyf (t.d. flúkónazól, itrakónazól, ketókónazól, vorikónazól), verapamil, makrólíðar (t.d. klaríthrómycín, erýthrómycín), diltíazem og greipsafi geta aukið plasmabéttni gestagena.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota Mirena ef um þungun er að ræða eða þegar grunur leikur á þungun (sjá kafla 4.3). Ef þungun verður á meðan Mirena er notuð er mælt með að leginnleggið sé fjarlægt þar sem leginnleggið getur aukið hættu á fósturláti eða fæðingu fyrir tímann. Ef leginnleggið er fjarlægt eða legið skoðað getur það leitt til sjálfkrafa fósturláts. Útiloka skal utanlegs fóstur. Ef ekki er hægt að fjarlægja leginnleggið varlega á að íhuga að binda endi á meðgönguna. Ef konan óskar eftir því að halda meðgöngunni áfram og ekki er hægt að fjarlægja innleggið á að upplýsa hana um áhættu og hugsanlegar afleiðingar fyrir barnið ef það fæðist of snemma. Fylgjast skal vel með slíkri meðgöngu. Upplýsa á konuna um að hún eigi að tilkynna um öll einkenni, sem geta verið merki um vandkvæði á meðgöngu, t.d. kviðverki með krömpum og hita.

Vegna legu sinnar í legi og staðbundinna upptöku hormónsins, er ekki alveg hægt að útiloka fósturskemmandi áhrif lyfsins (einkum aukin karlkynseinkenni fósturs).

Klínísk reynsla af þungun þegar Mirena er til staðar er takmörkuð vegna öflugra getnaðarvarnaráhrifa. Þó skal upplýsa konuna um að hingað til hafi ekki fundist neinar sannanir fyrir fæðingargöllum þegar Mirena hefur verið til staðar alla meðgönguna.

Brjóstgjöf

Daglegur skammtur og styrkur levónorgestrels í blóði er lægri við notkun Mirena en nokkurs annars getnaðarvarnarlyfs sem inniheldur hormón, jafnvel þó levónorgestrel hafi fundist í brjóstamjólk. Um það bil 0,1% af levónorgestrel skammti berst með brjóstamjólk til brjóstmylkings. Ekki er líklegt að sá skammtur sem losnar frá Mirena, sem er í legholi, hafi í för með sér áhættu fyrir barnið. Þó skal forðast notkun fyrstu 6 vikur eftir fæðingu. Ekki virðast vera til staðar nein skaðleg áhrif á vöxt eða þroska ungbarnsins við notkun Mirena þegar sex vikur eru liðnar frá fæðingu. Lágskammta levónorgestrel virðist ekki hafa áhrif á magn eða gæði brjóstamjólkur. Sjaldgæft er að blæðingar verði hjá konum með barn á brjósti, sem nota Mirena.

Frjósemi

Eftir að innleggið er fjarlægt ná konur fyrri frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Meirihluti kvenna upplifir breytingar á tíðamynstri eftir uppsetningu Mirena. Fyrstu 90 dagana fá 22% kvenna lengri blæðingar og 67% fá óreglulegar blæðingar þegar Mirena er sett upp eftir tíðablæðingar. Í lok fyrsta árs notkunar fækkaði þeim sem fengu lengri blæðingar í 3% og þeim sem fengu óreglulegar blæðingar í 19%. Einnig fengu 0% kvenna tíðateppu eftir 90 daga en 16% í lok fyrsta árs notkunar og fátíðir komu fram hjá 11% kvenna á fyrstu 90 dögum en hlutfallið jókst í 57% í lok fyrsta árs notkunar. Við lok 6. árs notkunar Mirena hafa lengri blæðingar komið fram hjá 2% notenda, óreglulegar blæðingar hjá 15% notenda, tíðateppa hjá 24% notenda og fátíðir hjá 31% notenda Mirena.

Þegar Mirena er notað ásamt samfelldri estrógen uppbótarmeðferð, hætta blæðingar yfirleitt hjá flestum konum á fyrsta árinu.

Tíðni aukaverkana Mirena er tekin saman í töflunni hér á eftir. Tíðni er skilgreind sem mjög algeng ($\geq 1/10$), algeng ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæf ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$) og tíðni ekki þekkt. Tafla 2 hér á eftir greinir frá aukaverkunum samkvæmt MedDRA tíðniflokkunarkerfinu (MedDRA SOCs). Tíðnin er fjöldi tilfella sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum á 5.091 konum og 12.101 kvenárum við ábendingunum getnaðarvörn og miklar, sjálfvaktar legblæðingar.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum á notkun til varnar ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppbótarmeðferð (með 511 konum og 1218,9 kvenárum) komu fram í svipaðri tíðni nema það sé sérstaklega tekið fram í undirtexta.

Tafla 2: Aukaverkanir

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi					Ofnæmi, þar með talin útbrot, ofsakláði og ofsabjúgur
Geðræn vandamál		Dapurleiki, þunglyndi Minnkuð kynhvöt			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mígreni			
Æðar		Sundl			
Meltingarfæri	Kvið- /grindarholsverkur	Ógleði			
Húð og undirhúð		Þrymlabólur Óeðlilegur hárvöxtur	Skalli Þungunarfreknur/ dökkun húðar		
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkur**			
Æxlunarfæri og brjóst	Breytingar á blæðingum þar með talið auknar og minnkaðar tíðablæðingar, blettablæðingar, fátíðir og tíðateppa Skapa- og leggangaþroti* Útferð frá kynfærum*	Sýking í efri hluta fæðingarveggar Blöðrur á eggjastokkum Tíðaprautir Verkur í brjóstum** Leginnlegg ýtist út (að hluta eða að fullu)	Rof á legi***		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning			Hækkaður blóðþrýstingur

Notað er það MedDRA heiti sem best á við til að lýsa tiltekinni aukaverkun og samheitum hennar og tengdu ástandi.

*Rannsóknir til varnar slímhúð: „algengar“

****Rannsóknir til varnar slímhúð: „mjög algengar“.**

******* Tíðnin er byggð á stórrí framskyggnri samanburðar hóprannsókn, án íhlutunar, hjá notendum leginnleggs, sem sýndi að brjóstgjöf á þeim tíma sem leginnleggið var sett upp og uppsetning innan 36 vikna frá barnsburði eru óháðir áhættuþættir fyrir legrof (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum á Mirena þar sem konur með börn á brjósti voru útilokaðar frá þátttöku var legrof í tíðniflokknum „mjög sjaldgæfar“.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá blóðsýkingu (þar með talinni blóðsýkingu af völdum streptókokka af gerð A) eftir uppsetningu leginnleggs (sjá kafla 4.4).

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Þegar kona með Mirena *in situ* verður þunguð er aukin hlutfallsleg hættu á utanlegspykkt (sjá kafla 4.4).

Æxlunarfæri

Hugsanlegt er að rekkjunautur finni fyrir þráðunum sem nota á til að fjarlægja leginnleggið (sjá kafla 4.4).

Brjóst

Hættu á brjóstakrabbameini er óþekkt þegar Mirena er notað sem vörn við ofvexti legslímu samhliða estrógen uppþótarmeðferð. Greint hefur verið frá tilvikum um brjóstakrabbamein (tíðni ekki þekkt, sjá kafla 4.4).

Áverkar, eitranir og vandamál tengd meðferð

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið kynntar í tengslum við uppsetningu eða fjarlægingu á Mirena: Verkur við uppsetningu, blæðing við uppsetningu, æða- og skreyjtaugaviðbrögð með sundli og yfirliði. Uppsetningin getur framkallað flog hjá flogaveikum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Plast lyfjalykkja (IUD) með prógestógen.
ATC-flokkur: G 02 BA 03.

Levónorgestrel er gestagen sem er notað á ýmsan hátt í kvensjúkdómafræði: sem gestagenhluti í samsettum getnaðarvarnatöflum, í hormóna uppþótarmeðferð eða eitt og sér í getnaðarvarnatöflum (míní-pillur) og sem vefjalyf undir húð. Levónogestrel má einnig setja beint í leghol sem leginnlegg. Þar sem hormónið er losað beint á verkunarstað er hægt að hafa dagsskammtinn mjög lágan.

Mirena hefur aðallega staðbundin gestagenáhrif í legholinu. Mikil levónorgestrel þéttni í legslímu dregur úr starfsemi estrógen- og prógesterónviðtaka í legslímu. Þetta gerir legslímu ónæma fyrir

Óbundnu estradíóli og öflug verkun gegn frumskiptingu kemur fram. Formfræðilegar breytingar í legslímu og væg staðbundin svörun gegn aðskotahlutum í vef kemur fram í tengslum við notkun Mirena. Þykkun slíms í leghálsi hindrar leið sáðfrumna í gegnum leghálsinn. Staðbundið umhverfi í legi og eggjaleiðurum hindrar hreyfingu og starfsemi sáðfrumna og kemur í veg fyrir frjóvgun. Hjá sumum konum er egglos einnig hamið.

Rannsóknir á getnaðarvarnar áhrifum Mirena hafa aðallega verið rannsökuð með samanburði við ýmsar koparlykkjur. Hingað til nær notkun þeirra á Mirena til 13.000 kvenára með heildar þungunartíðni 0,16 fyrir hver 100 kvenár.

Getnaðarvarnaráhrif Mirena hafa verið rannsökuð í 5 stórum klínískum rannsóknum með 3330 konum sem notuðu Mirena. Pearl Index var u.þ.b. 0,2 eftir 1 ár og samanlögð tíðni þess að getnaðarvörn brást var u.þ.b. 0,7% á 5 ára tímabili. Getnaðarvarnaráhrif Mirena við notkun umfram 5 ár hafa verið rannsökuð í klínískri rannsókn hjá 362 konum sem notuðu Mirena. Á 6. ári notkunar Mirena var Pearl Index 0,35 [95% öryggismörk (0,01; 1,95)].

Tafla 3: Uppsöfnuð tíðni þess að getnaðarvörn brást (%) og Pearl Index

Ár	Uppsöfnuð tíðni þess að getnaðarvörn brást (%)*	Pearl Index
Getnaðarvarnaráhrif á árum 1 til 5 (N= 3330, sameinuð gögn úr rannsóknum á getnaðarvarnaráhrifum í allt að 5 ár)		
Ár 1	0,20	0,21
Ár 1 til 5	0,71	
Getnaðarvarnaráhrif eftir 5 ára notkun (N=362, rannsókn á framlengdri notkun Mirena)		
Ár 6	0,29	0,35

*Kaplan Meier aðferð

Tíðni þungana tók einnig til þess þegar innleggið hafði ýst út og þegar um var að ræða legrof án þess að konan yrði þess vör. Svipuð getnaðarvarnaráhrif hafa komið í ljós í stórrí rannsókn eftir markaðssetningu hjá meira en 17000 konum sem nota Mirena. Þar sem notkun Mirena fylgir ekki dagleg inntaka notanda, er tíðni þungana hjá „venjulegum notanda“ svipuð og kemur fram í stýrðum klínískum rannsóknum („fullkomin notkun“).

Notkun Mirena hefur ekki áhrif á frjósemi síðar meir. Af þeim konum sem óskuðu eftir því að verða þungaðar, urðu um 80% þungaðar innan 12 mánaða eftir að leginnleggið var fjarlægð.

Blæðingamynstrið er vegna beinnar verkunar levónorgestrels á legslímu og endurspeglar ekki eggjastokkshringinn. Það er enginn skýr munur á eggbúsmyndun, egglosi eða estradíól og prógesterón framleiðslu hjá konum með ólík blæðingamynstur. Í upphafi geta blettablæðingar aukist á fyrstu mánuðunum vegna hindrunar á frumskiptingum í legslímhúð. Síðan dregur úr lengd og magni tíðablæðinga vegna öflugrar legslímubælingar. Oft þróast litlar blæðingar yfir í fátíðir eða tíðateppu. Starfsemi eggjastokka er eðlileg og estradíólgildin haldast, einnig við tíðateppu.

Mirena er hægt að nota með góðum árangri við meðferð mikilla, sjálfvaktra blæðinga. Hjá konum með miklar blæðingar, minnka blæðingar um 62-94% eftir þriggja mánaða notkun og um 71-95% eftir sex mánaða notkun. Borið saman við brotnám legslímu, er virkni Mirena í að draga úr blæðingum sú sama í allt að tvö ár. Miklar blæðingar sem orsakast af góðkynja bandvefsæxlum í slímbeðnum svara ekki eins vel. Með því að draga úr tíðablæðingum eykst blóðþéttni hemóglóbíns. Mirena linar einnig tíðaprautir.

Fyrirbyggjandi áhrif gegn ofvexti legslímu við samfellda estrógenmeðferð hefur verið álíka góð, hvort sem estrógen er gefið til inntöku eða um húð. Tíðni ofvaxtar sem fram kom við meðferð með estrógeni einu og sér er 20%. Í klínískum rannsóknum með 634 konum um og eftir tíðahvörf, sem notuðu Mirena, var ekki tilkynnt um tilvik ofvaxtar legslímu á rannsóknartímanum frá 1 til 5 árum.

5.2 Lyfjahvörf

Virka efnið í Mirena er levónorgestrel. Levónorgestrel er losað beint í leghol. Áætlaður *in vivo* losunarhraði yfir 5 ára tímabil er sýndur í töflu 3.

Tafla 4: Áætlaður *in vivo* losunarhraði fyrir Mirena:

Tími	Áætlaður <i>in vivo</i> losunarhraði [µg/24 klst.]
Í upphafi	20
1 ári eftir uppsetningu	18
5 árum eftir uppsetningu	10
6 árum eftir uppsetningu	9
Meðaltal á 5 árum	15
Meðaltal á 6 árum	15

Frásög

Eftir uppsetningu losar Mirena levónorgestrel strax í legholið samkvæmt mælingum á styrk í sermi. Meira en 90% af levónorgestrel sem er losað er aðgengilegt.

Eftir uppsetningu Mirena er levónorgestrel greinanlegt í sermi eftir 1 klukkustund. Hámarksstyrk er náð innan 2 vikna frá uppsetningu. Í hlutfalli við minnkandi losunarhraða, fellur miðgildi styrks levónorgestrels í sermi úr 206 pg/ml (25. til 75. hundraðshlutamark: 151 pg/ml til 264 pg/ml) eftir 6 mánuði, í 194 pg/ml (146 pg/ml til 266 pg/ml) eftir 12 mánuði og í 131 pg/ml (113 pg/ml til 161 pg/ml) eftir 60 mánuði, hjá konum á barneignaraldri sem vega meira en 55 kg. Eftir 72 mánuði (6 ár) var miðgildi þéttni levónorgestrels 113 pg/ml (87,3 pg/ml til 155 pg/ml)

Mikil staðbundin útsetning lyfsins í legholinu leiðir til þess að mikill munur er á þéttni í legslímu og legvöðva (munur á þéttni í legslímu og legvöðva er meira en 100 - faldur) og lítillar þéttni levónorgestrels í sermi (munur á þéttni í legslímhúð og sermi er meira en 1.000 - faldur). Við langtíma meðferð mældist plasmabéttni hjá ungum konum 180 ± 66 pg/ml eftir 12 mánuði, 192 ± 140 pg/mol eftir 24 mánuði og 159 ± 60 pg/ml eftir 60 mánuði.

Hjá konum eftir tíðahvörf sem notuðu Mirena ásamt estrógenum sem ekki voru til inntöku, fellur miðgildi sermisstyrks levónorgestrels úr 257 pg/ml (25. til 75. hundraðshlutamark: 186 pg/ml til 326 pg/ml) eftir 12 mánuði í 149 pg/ml (122 pg/ml til 180 pg/ml) eftir 60 mánuði. Þegar Mirena var notað ásamt estrógeni til inntöku, jókst styrkur levónorgestrels í sermi eftir 12 mánuði í u.þ.b. 478 pg/ml (25. til 75. hundraðshlutamark: 341 pg/ml til 655 pg/ml) vegna örvarar á myndun SHBG (sex hormone-binding globulin) við estrógen meðferð til inntöku.

Dreifing

Levónorgestrel binst ósértækt við albumin og sértækt við SHBG. Minna en 2% af levónorgestrel í blóðrás er til staðar sem frír steri. Levónorgestrel binst með hárrí sækni við SHBG. Því leiða breytingar á styrk SHBG í sermi til aukningar á heildarstyrk levónorgestrels í sermi (þegar styrkur SHBG er hár) eða minnkunar á heildarstyrk levónorgestrels í sermi (þegar styrkur SHBG er lágur). Styrkur SHBG minnkar að meðaltali um u.þ.b. 20-30% á fyrsta mánuði eftir uppsetningu Mirena, en það leiðir ekki til breytingar á þéttni levónorgestrels sem hefur klíniska þýðingu. Eftir fyrsta árið eykst þéttni SHBG aftur og nálgast upphafsgildi. Mikill einstaklingsbreytileiki er þó í meðalþéttni SHBG á fyrstu 3 árunum. Áhrif Mirena á þéttni SHBG í sermi hafa ekki verið metin lengur en í 3 ár eftir uppsetningu. Styrkur SHBG hélst stöðugur á 6. ári notkunar. Meðaltal dreifirúmmáls levónorgestrels er um það bil 106 lítrar hjá konum með líkamsþyngd innan eðlilegra marka.

Komið hefur fram að líkamsþyngd og SHBG í sermi hafa áhrif á þéttni levónorgestrels í blóði, þ.e. að lítil líkamsþyngd og/eða hátt SHBG gildi eykur þéttni levónorgestrels. Hjá konum á barneignaraldri með lága líkamsþyngd (37 til 55 kg) er miðgildi sermisþéttni levónorgestrels um það bil 1,5 - falt hærra en hjá konum sem veга meira en 55 kg.

Umbrot

Levónorgestrel umbrotnar verulega mikið. Mikilvægasta umbrotsferlið er afoxun á $\Delta 4$ -3-súrefnishóp og hýdroxýlering á stöðu 2 α , 1 β , og 16 β , fylgt eftir með samtengingu. CYP3A4 er aðalensímið í oxunarferli levónorgestrels. Gögn úr *in vitro* rannsóknum benda til að umbrot af völdum CYP skipti ekki miklu máli fyrir levónorgestrel, samanborið við afoxun og samtengingu.

Brotthvarf

Heildar úthreinsunarhraði levónorgestrels er um það bil 1,0 ml/mín/kg. Einungis snefilmagn af levónorgestrel skilst út á óbreyttu formi. Levónorgestrel skilst út sem umbrotsefni í svipuðu magi í þvagi og hægðum. Helmingunartími útskilnaðar, sem aðallega ræðst af umbrotsefnum, er um það bil 1 dagur.

Línulegt/ekki línulegt

Lyfjahvörf levónorgestrels eru háð styrk SHBG sem sjálfst verður fyrir áhrifum af estrógenum og andrógenum. Lækkun á styrk SHBG leiðir til lækkunar á heildarstyrk levónorgestrels í sermi, sem bendir til að lyfjahvörf levónorgestrels séu ekki línuleg miðað við tíma. Þar sem virkni Mirena er aðallega staðbundin er ekki búist við neinum áhrifum á virkni Mirena.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Levónorgestrel er vel þekkt gestagen með and-estrógen verkun. Öryggi eftir gjöf í blóðrás (systemic) er vel staðfest. Rannsóknir á öpum sem fengu levónorgestrel í leg í 9-12 mánuði staðfestu staðbundna lyfjafræðilega virkni ásamt góðu staðbundnu þoli og ekki sáust merki um almenna eitrun. Eiturverkanir á fóstur komu ekki fram eftir gjöf levónorgestrels í leg kanína. Öryggismat á plastinnihaldi í hormónalykkjunni, pólýetýlenefnunum í lyfinu svo og samsetningu plastsins og levónorgestrels er byggt bæði á mati á almennum eiturverkunum á erfðaeftni í *in vitro* og *in vivo* prófunum og á lífefnasamrýmanleika með *in vitro* prófunum svo og prófunum á músum, rottum, marsvínunum og kaninum. Ekki hefur verið sýnt fram á lífefnafræðilegan ósamrýmanleika.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýtvímetýlsíloxan elastomer
Kísiltvíoxíðkvoða, vatnsfrí
Pólýetýlen
Baríumsúlfat
Járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Leginnleggi og fylgihlutum er pakkað í TYVEK dauðhreinsaðan poka.

Uppsetningarbúnaður: Pakkað í dauðhreinsaða hitaformaða þynnupakkningu með loki sem hægt er að taka af.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mirena sem hefur verið fjarlægt á að meðhöndla sem lyfjaleifar þar sem það getur innihaldið hormónaleifar. Uppsetningarbúnaðinn á að meðhöndla eins og sjúkrahússorp en ytri umbúðir og þynnupakkningar má meðhöndla sem venjulegt sorp.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 920074 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1994.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. febrúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. apríl 2021.