蜜蕊娜子宮內投藥系統
Mirena (Levonorgestrel 20μg/24h) Intrauterine System

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 022501 號

1. 品名
蜜蕊娜子宮內投藥系統，Mirena (levonorgestrel 20μg/24h) Intrauterine System。

2. 成分含量
本品主成分是52毫克的levonorgestrel，起始釋藥速率為20μg/24hours。
賦形劑成分，請參考章節“6.1賦形劑”。

3. 劑型
子宮內投藥系統(IUS)
levonorgestrel子宮內投藥系統的結構中包含一個白色或幾近白色的藥核覆蓋著一層不透明膜，此藥核嵌在T型體的垂直幹上。白色T型體垂直幹的一端有一迴環，另一端有二支水平臂。迴環上綁有拉除用的棕色尾線。子宮內投藥系統(IUS)的T型體含有硫酸鋇，使之能夠顯示在X光檢查影像中。其垂直幹安置在置入器頂端的插入管內。此IUS與置入器必須沒有任何可目視察覺的雜質。

4. 臨床特性
4.1 適應症
避孕、月經經血過多。
預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生。
4.2 用量及使用方法
4.2.1 使用方法
本品須置入子宮腔內，療效長達5年。在體內剛開始時levonorgestrel以約20μg/24hrs的速率釋出，一年後降低至約18 μg/24hrs，五年後降低至10μg/24hrs。五年內levonorgestrel的平均釋放速率約為15 μg/24hrs。
接受荷爾蒙補充治療的婦女，本品可與不含黃體素的雌激素口服製劑或穿皮吸收製劑併用。
依照使用說明書裝置本品，每年大約會有0.2%之失敗率，其5年內所累積的失敗率約為0.7%。
● 裝入與取出/更換
育齡期的婦女，應在月經開始的7天內將本品裝入子宮腔內。想更換新組的Mirena則可在月經週期的任何時間進行。此系統在懷孕3個月內的流產後可立刻裝入。
生產後想裝入本品應該等到子宮完全回縮之後，至少在生產後6週。若回縮的時間延後很多，則考慮等到產後12週再使用。如果裝入時發生裝入困難及/或裝入後有異常疼痛或出血，應考量發生穿孔的可能性，並採取像是醫學檢查和超音波等適當程序。
停經婦女用本品來保護接受雌激素補充治療中的子宮內膜時，可隨時裝入本品，也可在月經來潮或消退性出血的最後幾天裝入。
建議本品應由有裝入經驗及/或接受充分訓練之醫師裝入。
要取出本品時只要用夾子將尾線夾住，慢慢的拉出即可。如果本品留在子宮腔內但找不到拉線時可用挾鈎(tenaculum)幫忙，但可能須要先將子宮頸擴張或以其他外科方式處理後才能進行取出步驟。
本品須在裝入5年後移除。如果使用者希望繼續使用本避孕方法，可在取出同時置入新的系統。
如果不想懷孕，月經規律之育齡期婦女應在月經開始的7天內取出本品。如果在其他月經週期時間移除，或是婦女月經週期不規律並且在一週內曾有過性行為，那麼將會有懷孕風險。為了確保持續不間斷的避孕效果，應立即將新的裝置系統置入，或者是在移除前一週開始其他替代的避孕方式。
取出本品後，應確認本品是否依舊完整。當取出困難時，曾有個案報告指出含荷爾蒙之圓柱體會滑至水平臂上致使水平臂隱藏在圓柱體中。若確認取出本品時仍是完整狀態，則此情況不需再進一步確認。水平臂兩端的小結通常是用來防止圓柱體從T型體上被分開。
● 使用/操作說明
本品是以無菌包裝供應，當需要裝入本品時再開啟包裝。產品開啟後應以無菌方式處理，如果產品之無菌內包裝破損的話，即不應使用。

4.3 禁忌症
已知懷孕或覺得有懷孕的可能時；
患有或復發骨盆腔發炎性疾病；
下生殖道感染；
產後的子宮內膜炎；
前三個月內曾發生感染性流產；
子宮頸炎；
子宮頸發育異常；
子宮或子宮頸惡性腫瘤；
與黃體素(Progestogen)相關之腫瘤；
不明原因之子宮不正常出血；
先天或後天的子宮異常包括造成子宮腔變形的子宮肌瘤(fibroids)；
令感染機會增高的相關狀況；
急性肝病或肝腫瘤；
對本品主成份或任一賦形劑過敏者。

4.4 特殊警語與使用注意事項
本品須經與專家仔細的商討評估後再審慎使用，如果在置入本品時已患有或首次引發下列任一情況時，應考慮移除本品，這包括：
– 偏頭痛，伴隨不對稱視覺喪失的局部偏頭痛或其他腦部暫時缺血性症狀；
– 異常嚴重的頭痛；
– 黃疸；
– 血壓明顯增高；
– 嚴重的血管疾病，如中風或心肌梗塞。
患有先天性心臟病或瓣膜性心臟病而有引發感染性心內膜炎危險的婦女可謹慎的使用本品。
低劑量levonorgestrel可能影響葡萄糖耐受性，糖尿病人使用本品時應監測其血糖濃度。
不規則的出血可能遮蔽某些子宮內膜息肉或內膜癌的症狀與徵兆，在這情況下宜考慮作診斷性檢查。
本品對有嚴重子宮萎縮的停經婦女都不是最好的選擇。
在以蜜蕊娜預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生之臨床試驗中，本品僅有限地暴露於此試驗，故目前可取得的試驗資料並不足以確認或駁斥本品用於此適應症時造成病人罹患乳癌的風險。

● 醫療檢查/諮詢
裝入本品之前，必先告知使用婦女有關本品療效、風險性和副作用的資訊。應先給予包括骨盆腔檢查和乳房檢查。子宮頸抹片檢查應依照醫護人員評估，視需要進行。懷孕及感染性病應被排除，並治癒生殖器官的感染性疾病。確定子宮的位置及子宮腔的大小。為了確保子宮內膜能均勻的與黃體素接觸，防止掉脫並發揮最佳效果，重點在於將本品裝置在正確的基底位置。因此，應依照裝入指示，謹慎的操作。裝入與取出時可能伴隨有一些疼痛和出血的情形。經由血管迷走神經作用這些步驟也可能導致昏厥或引起癲癇病人癲癇發作。
使用本品的婦女應在置入後4-12週再作一次檢查，其後每年檢查一次，如出現任何臨床症狀可增加檢查次數。
本品不適合當作性交後的避孕用具。
因使用本品的第一個月常發生不規則出血/點狀出血的現象，所以裝入本品前須先確定沒有子宮內膜病變。先前使用本品來避孕的婦女，在接受雌激素補充治療後有出血的困擾時也應先排除子宮內膜病變的可能。長期治療後發生不規則的出血時，須給予適當的檢驗與診斷。
● 月經量少(oligomenorrhea)/無月經
育齡期的婦女在使用本品的第一年分別有57%和16%的人會逐漸出現月經量少和無月經的現象。在上一次月經來潮後的6週內沒有再來潮的話，必需考量有懷孕的可能。
當本品與持續性的雌激素補充治療同時使用時，大多數使用者在使用的第一年內會逐漸變成無出血形態。
● 骨盆腔感染
已知多重性伴侶的風險因子會引發骨盆腔發炎性疾病。骨盆腔發炎可能導致嚴重後果並可能損及生育能力且增加子宮外孕的機率。
和其他婦科或外科手術一樣，放置子宮內避孕器後可能發生嚴重感染或敗血症(包括A型鏈球菌敗血症)，雖然這是極為罕見。
如果使用的婦女復發子宮內膜炎、骨盆腔感染或出現嚴重的急性感染，或對數天內的治療沒有反應時，必需將本品取出。
● 排出
子宮內避孕器部分或全部排出時的症狀包括出血或疼痛。然而，本品可能在使用者毫無感覺的情況下被排出子宮外而導致避孕效果失敗。因為本品會減少月經流量，因此月經流量的增加可當作被排出的指標。
下列情形導致排出的風險較高
-有月經大量出血病史的女性
-在裝入時身體質量指數(BMI)高於正常值的女性；其風險隨BMI的增加而增加

告知使用婦女本品被排出時可能會發生的相關徵象，並教導她如何檢查蜜蕊娜的尾線。若無法感覺到尾線，建議她聯繫醫師，並避免性行為或使用屏障避孕法(例如保險套)，直到確認蜜蕊娜的位置為止。
部分排出可能會降低蜜蕊娜的療效。

應移除部分排出的蜜蕊娜。只要排除懷孕的可能性，於本品取出時可裝入新組。
● 穿孔
可能發生子宮體和子宮頸被子宮內避孕器刺傷或穿孔的案例，大多數發生在置入過程中，不過有可能經過一段時間才會發現，且可能減少本品的效果。該情況發生時必須將本品移除。
一項大型具前瞻性、比較性、非介入性的世代研究，納入子宮內避孕器(IUD)的使用者共61,488位女性，發現在一年觀察期內整體研究群組中每1000名使用者發生穿孔的機率為1.3 (95% CI: 1.1-1.6)，使用含levonorgestrel的子宮內投藥系統(Mirena)群組中每1000名使用者發生穿孔的機率為1.4 (95% CI: 1.1-1.8)，而使用銅類子宮內避孕器(copper IUD)群組中每1000名使用者發生穿孔的機率為1.1 (95% CI: 0.7-1.6)。若觀察期延伸至5年，則於該試驗次族群(N = 39,009位使用Mirena或含銅IUD的女性)於這5年中每1000名使用者出現穿孔的機率為為2.0 (95% CI: 1.6 - 2.5)。
本研究顯示哺乳期間且於分娩後36週內置入皆會增加穿孔的風險(請見表1)。在追蹤5年的次族群中已確認這些風險因子。這些危險因子與所使用的子宮內避孕器類型是無關的。

表1 整體研究群組中每1000名使用者於一年後發生穿孔率，以哺乳階段與分娩後置入時間進行分層

	哺乳期間置入避孕器	非哺乳期間置入避孕器
分娩後≤ 36週置入	5.6 (95% CI 3.9-7.9; n=6047)	1.7 (95% CI 0.8-3.1; n=5927)
分娩後> 36週置入	1.6 (95% CI 0.0-9.1; n=608)	0.7 (95% CI 0.5-1.1; n=41910)

有固定子宮後傾(fixed retroverted uterus)的婦女可能會增加穿孔的風險。
● 子宮外孕
曾有子宮外孕病史，輸卵管手術或骨盆腔感染的婦女是子宮外孕的高危險群。出現下腹部疼痛--特別是伴隨著月經沒來的情況或是停經婦女又開始出血時，則應考慮子宮外孕的可能。在臨床研究中，使用本品發生子宮外孕的機率每年約為0.1%。一項觀察期為一年的大型具前瞻性、比較性、非介入性世代研究，本品的子宮外孕機率約為0.02%。本品的使用者發生子宮外孕的絕對風險(absolute risk)低。然而，當婦女懷孕且子宮腔(原位)有放置本品時，子宮外孕的相對可能性(relative likelihood)是增加的。
● 尾線消失
如果在追蹤檢查時於子宮頸看不到移除用的尾線，得先排除懷孕的可能。尾線可能被拉入子宮腔或子宮頸道內，並可能在下次月經期間再次出現。如已排除懷孕可能，通常可用適當的工具溫和地探尋出絲線的位置。如果找不到的話，排出體外或穿孔的可能性應被考慮。可藉超音波檢查來確定本品的確實位置，如果沒有超音波或超音波無法檢視出時，可用X光來找出本品的位置。
● 卵巢囊腫
本品主要以它局部的作用產生避孕效果，育齡期婦女仍伴隨有濾泡破裂的卵泡週期變化。有時濾泡會延後閉鎖而濾泡持續生成。在藥物不良反應報告裡約有7%使用本品的婦女有卵巢囊腫的情況。
此類濾泡多數沒有症狀，少數可能出現骨盆腔疼痛或性交疼痛。
多數情形下卵巢囊腫經過2-3個月的觀察後會自動消失。如果濾泡未自動消失，建議可持續以超音波追蹤檢查或給予其他的診斷/治療。需要外科手術處理的情況非常少。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的相互作用
注意事項：應參考併用藥物的處方資訊，以分辨可能發生的交互作用。
4.5.1 其他藥品對Mirena的影響
可能與會誘導或抑制微粒體酵素的藥物產生交互作用，進而增加或降低性激素清除率。
造成黃體素清除率提高的物質，例如：
Phenytoin、巴比妥酸鹽、primidone、carbamazepine、rifampicin，亦可能包括oxcarbazepine、topiramate、felbamate、griseofulvin及含St. John’s wort的藥品。
這些藥物對Mirena避孕效果的影響尚不清楚，但因為本品的避孕機轉主要來自局部直接作用，應不會產生重要的影響。
造成黃體素清除率變動的物質，例如：
與性激素併用時，許多HIV/HCV蛋白酶抑制劑及非核苷反轉錄酶抑制劑可能會使黃體素的血漿濃度升高或降低。
造成黃體素清除率降低的物質(酵素抑制劑)，例如：
CYP3A4的強效或中度抑制劑，例如azole類抗真菌藥物(如fluconazole、itraconazole、ketoconazole、voriconazole)、verapamil、巨環素類(例如clarithromycin、紅徽素)、diltiazem以及葡萄柚汁，可能會增加血漿中的黃體素濃度。
4.6 懷孕與授乳
● 懷孕
已懷孕或可能懷孕時禁止使用本品(參考4.3禁忌症)。
因任何子宮內避孕器在懷孕時仍留在原位會提高流產率及早產率，所以婦女使用本品期間意外懷孕的話，建議將本品除出。將本品移除或作子宮探測時可能引發自動流產。應排除子宮外孕的可能性。如果婦女本身希望繼續懷孕又無法將本品取出時，必須告知她可能有早產及其他種種的風險。且於懷孕過程須接受嚴密的監控。教導婦女提報所有懷孕可能的併發症狀，如伴有發燒的腹部絞痛等。
已知有個別案例於懷孕期間同時有裝置levonorgestrel子宮內投藥系統而局部暴露到levonorgestrel，導致女性胎兒外生殖器男性化。
● 授乳
大約有0.1%的levonorgestrel劑量會經由授乳的過程傳至嬰兒身上，但本品裝置在子宮腔內只釋出極微少藥量，嬰兒不太可能經由乳汁受到風險。
研究發現，產後6週後使用本品對嬰兒的生長發育並無不良影響。單方黃體素對乳汁分泌的質與量似乎也沒有任何影響。
● 生育能力
取出本品後，婦女可恢復其正常生育能力。
4.7 對開車能力或機械操作的影響
尚無資料。
4.8 不良反應
4.8.1 安全性總覽
多數婦女在裝入本品後曾有過出血模式的改變。在月經後裝入本品的前90天裡22%有延長出血和67%有不規則出血的現象，而使用一年後分別減少至3%和19%；在前90天裡亦有0%無月經和11%有罕見出血的現象，而使用一年後分別增加至16%和57%。
當本品與持續性的雌激素補充治療同時使用時，大多數婦女在使用的第一年內會逐漸變成無出血形態。
4.8.2 不良反應之摘要報告表
本品的不良反應報告頻率整理如下表，頻率可分為很常見(≥1/10)、常見(≥1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)和未知。下表的不良反應報告是依據器官系統做分類(MedDRA SOCs)。事件的粗發生頻率觀察自適應症避孕與原發性經血過多/嚴重經血過多的臨床試驗(包含5091個婦女與12101個婦女-年)。
除特別註釋外，在適應症預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生之臨床試驗裡(包含514個婦女與1218.9個婦女-年)所觀察到的不良反應頻率相近。

表2：藥物不良反應

器官類別	很常見	常見	不常見	罕見
免疫系統失調				過敏症包含紅疹、蕁麻疹與血管水腫
心理失調		情緒低落/沮喪		
神經系統失調	頭痛	偏頭痛		
胃腸不適	腹腔/骨盆腔疼痛	噁心		
皮膚及皮下組織失調		痤瘡、多毛症	掉髮	
肌肉骨骼及結締組織失調		背痛**		
生殖系統及乳房不適	出血改變包含經血增加或減少、點狀出血、月經量少和無月經、陰道炎*、陰道分泌物增加*	內生殖道感染(包括骨盆腔發炎、子宮內膜炎)、卵巢囊腫、經痛、乳房疼痛**、子宮內避孕裝置排出(完全或部分)	子宮穿孔***	
檢查				血壓上升

MedDRA最常用於描述某些反應與其他相類似之相關情況。
*子宮內膜保護試驗：“常見”
**子宮內膜保護試驗：“非常常見”

***此頻率來自於一項納入子宮內避孕器(IUD)使用者之大型具前瞻性、比較性、非介入性的世代研究，發現置入時哺乳或生產後最長36週內置入為獨立的穿孔風險因子(參閱”特殊警語與使用注意事項”)。在不納入哺乳婦女的Mirena臨床試驗中，穿孔發生頻率為「罕見」
4.8.3 不良反應的敘述
當婦女懷孕且子宮腔(原位)有放置本品時，子宮外孕的相對風險(relative risk)增加。
性交時伴侶可能會感覺到尾線。
本品用於預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生適應症時，乳癌的風險仍屬未知。有乳癌的病例被報導出來(發生頻率未知，請參考章節“4.4特殊警語與使用注意事項”)。
本品臨床試驗排除授乳婦女。一項大型上市後安全性研究顯示會增加授乳婦女穿孔的危險性(請參考章節“4.4特殊警語與使用注意事項”)
曾有報告指出下列的藥物不良反應與裝入或取出本品過程有關：過程中疼痛、過程中出血、裝入時經由血管迷走神經作用導致的頭昏與昏厥，這些步驟可能引起癲癇病人癲癇發作。
放置子宮內避孕器後發生敗血症的案例(包括A型鏈球菌敗血症)曾被報導。(請參考章節4.4特殊警語與使用注意事項)
4.9 藥物過量
無此情形。

5. 藥理特性
5.1 藥效特性
本品對子宮腔主要是局部黃體素作用。在子宮內膜的高levonorgestrel濃度可抑制子宮內膜的雌激素與黃體素受器，令子宮內膜對循環系統內的雌激素失去靈敏度，並有很強的抗分裂增殖作用。使用本品期間也觀察到子宮內膜形態的改變及輕微的局部異物反應。子宮頸黏液變稠會阻撓精子通過子宮頸通道。子宮與輸卵管的局部環境可抑制精子的活動及功能，防止受孕。少數婦女有排卵受抑的情形。
5.2 藥動特性
吸收
本品在裝置後會立即釋放levonorgestrel。表3列出不同時間點估計的體內釋放率。有超過90%釋放的levonorgestrel可供全身利用。
表3：Mirena的估計體內釋放率：

時間	估計體內釋放率 [μg/24 hrs]
初期	20
置入後 1 年	18
置入後 5 年	10
5 年後平均	15

分佈
Levonorgestrel會結合至非特定之血清蛋白與特定之性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)。低於2 %的levonorgestrel會以游離類固醇出現在循環中，而有42-62%與SHBG結合。levonorgestrel對SHBG的結合有很高的親和力。因此，SHBG血清濃度的改變會導致levonorgestrel總血清濃度的增加(較高SHBG濃度)或減少(較低SHBG濃度)。置入Mirena後第一個月內，SHBG濃度平均下降約20-30%，第一年維持穩定而之後微幅回復。levonorgestrel平均分佈的量是大約106 L。
體重和血清SHBG濃度已顯示會影響全身的levonorgestrel濃度，亦即體重較輕和/或較高的SHBG會增加levonorgestrel的濃度。在體重較輕(37到55公斤)的生育年齡婦女裡其 levonorgestrel的血清濃度中位數大約高1.5倍。
生物轉換
吸收後，血清中的levonorgestrel在17β-OH位置發生結合反應、形成硫酸共軛物，其次則為葡萄糖醛酸苷共軛物。血清中還有大量結合型及非結合型的3α, 5β-tetrahydroLNG，以及更少量的3α, 5α-tetrahydrolevonorgestrel及16β-hydroxylevonorgestrel。levonorgestrel及其一階代謝物(phase I metabolites)主要以葡萄糖醛酸苷共軛物的形式排出體外。個人間的代謝廓清率可能相差數倍，部分原因可能是使用levonorgestrel避孕產品者的levonorgestrel濃度存在很大的個體差異。體外研究已經證實，levonorgestrel的氧化代謝由CYP酵素所催化，特別是CYP3A4。
排除
levonorgestrel的血漿總清除率大約為1.0 ml/min/kg。只有微量的levonorgestrel以原型被排泄。代謝物以糞便和尿液排除的比率大約為1。代謝物的排除半衰期大約是1天。
5.3 臨床前安全性資料
基於藥理、藥動、毒理、基因毒性與致癌性等臨床前安全性評估研究結果顯示，本品對人體並無特殊的潛在性危險。在兔子子宮內投予levonorgestrel沒有發現胚胎毒性。有關荷爾蒙儲存體中的彈膠體、本品中的polyethylene，及levonorgestrel與彈膠體的混合物之安全性評估，主要是根據標準體內、體外系統的遺傳毒性資料及生體相容性測試，目前尚未發現任何生體不相容性。

6. 藥物特性
6.1 賦形劑
Polydimethylsiloxane elastomer
Polyethylene Tubing
T-body
Removal Thread
6.2 配伍禁忌
不適用
6.3 有效期間
5年，貯藏於30°C以下。
6.4 使用/操作指導
請詳見“使用說明書”

版本：CCDS 25/ Oct2020/ TW07

製造廠：Bayer Oy
廠址：Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland
藥商：台灣拜耳股份有限公司
地址：台北市信義路五段7號54樓
電話：(02) 8101-1000