

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

- 品名**
- 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。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尾線。子宮內投藥系統(IUS)的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。

- 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，五年後降低至 10μg/24hrs。五年內 levonorgestrel 的平均釋放速率約為 14μg/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，應立即進行身體檢查或超音波以排除穿孔的可能性。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褪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鉤(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，育齡期的婦女應在月經來潮期間取出本品，以維持完整的月經週期。如果本品在月經週期的中期取出，而且這名婦女於一週之內曾經行房，那麼除非在取出本品後立刻置入新的系統，否則將會有懷孕之虞。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滯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。這類婦女在裝入或取出本品時應給予預防性抗生素來保護。

低劑量 levonorgestrel 可能影響葡萄糖耐受性，糖尿病患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炎的症狀與徵兆，在這情況下宜考慮作診斷性檢查。

本品對未懷孕過的年輕婦女及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，乳房檢查和子宮頸抹片的體檢，確定沒有懷孕及傳染性性病的感染，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。

本品不適當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

育齡期的婦女使用本品後分別有 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。部分的排出可能降低本品的效力。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。

移位的本品應取出，並同時裝入新組。

須教導使用的婦女檢查本品尾線的方法。

- 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，整體研究群組中每 1000 名使用者發生穿孔的機率为 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为 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为 1.1 (95% CI: 0.7-1.6)

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)。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 名使用者的發生穿孔率，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)

一項大型上市後安全性研究的期中分析顯示，哺乳婦女會增加穿孔的風險，在固定子宮後傾(fixed retroverted uteri)或產後期間子宮未回縮完全時裝置本品可能會增加穿孔的風險。裝置本品在生產後或第二孕期流產後應延遲至少 6 週，或直到子宮回縮完全。

- 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况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为 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線線的位置。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

黃體素併用會誘導藥品代謝(特別是 Cytochrome P450 酵素)的藥物時會加快代謝，這包括：抗癲癇藥(phenobarbital、phenytoin、carbamazepine)及抗生素(rifampicin、rifabutin、nevirapine、efavirenz)等。這些藥物對本品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，相信不會有重要的影響。

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。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。須排除子宮外孕的可能性。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。

懷孕時因受到子宮內避孕器本身裝置及局部荷爾蒙作用的影響，應考慮胎兒有可能發生男性化的風險。

- 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(³ 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。

器官類別	很常見	常見	不常見	罕見	未知
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		痊瘡、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”

***此頻率來自於排除了哺乳婦女所進行的臨床試驗，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，哺乳期間及分娩後 36 週內置入所發生穿孔的頻率為不常見。(請見” 特殊警語與使用注意事項”)

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。在子宮腔內 levonorgestrel 的起始釋放速率約為 20μg/24hrs，5 年後則下降至 10μg/24hrs。

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)。大約 1 - 2%的 levonorgestrel 是以游離狀態存在，42 - 62%則是與特定的 SHBG 結合。在使用本品期間 SHBG 的濃度會降低，因此治療期間結合至 SHBG 的部分會減少，而游離的部分會增加。levonorgestrel 平均分佈的量是大約 106 L。

在裝置本品 1 小時後可在血清中測得 levonorgestrel，裝置後 2 週內可達到最高濃度。與降低的釋放速率相似，在體重大於 55 公斤的生育年齡婦女裡 levonorgestrel 的血清濃度中位數在 6 個月時為 206 pg/ml(第 25 至第 75 的百分位濃度為 151 pg/ml 至 264 pg/ml)，在 12 個月時降至 194 pg/ml(146 pg/ml 至 266 pg/ml)，在 60 個月時降至 131 pg/ml(113 pg/ml 至 161 pg/ml)。

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。

更年期過後的婦女同時使用本品以及非口服之雌激素，levonorgestrel 的血清濃度中位數在 12 個月時為 257 pg/ml(第 25 至第 75 的百分位濃度為 186 pg/ml 至 326 pg/ml)，在 60 個月時降至 149 pg/ml(122 pg/ml 至 180 pg/ml)。當同時使用本品以及口服之雌激素時，口服雌激素會誘導 SHBG 而使 levonorgestrel 血清濃度在 12 個月時增加至 478 pg/ml(第 25 至第 75 的百分位濃度為 341 pg/ml 至 655 pg/ml)。

生物轉換

Levonorgestrel 廣泛地被代謝。血中的主要代謝物是未結合型與結合型的 3α, 5β-tetrahydro levonorgestrel。根據體外與體內之研究，CYP3A4 為主要參與 levonorgestrel 的代謝酵素，CYP2E1, CYP2C19, CYP2C9 可能也有參與代謝但僅佔一小部分。

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、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。

6.4 使用/操作指導

請詳見“使用說明書”

版本：CCDS version 17 / 14 Jan 2014

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