ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirena 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinpessar

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Intrauterinpessar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die mittlere Freisetzungsrate in vivo beträgt im ersten Jahr 20 Mikrogramm/24 Stunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem (IUS) (20µg/24 Stunden)

Das Produkt besteht aus einem weißen bzw. fast weißen, mit einer halbdurchsichtigen Membran umhüllten Arzneimittelkern, der um den vertikalen Schaft eines T-förmigen Körpers befestigt ist. An dem einen Ende des weißen T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen zwei horizontale Arme. An der Öse sind braune Rückholfäden befestigt. Der T-Körper von Mirena enthält Bariumsulfat. Dies ermöglicht eine Detektion mittels Röntgenaufnahme. Der vertikale Schaft des IUS befindet sich im Insertionsrohr an der Spitze der Insertionsvorrichtung. IUS und Insertionsvorrichtung sind im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kontrazeption
- Hypermenorrhoe
- Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zusätzliche Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine relevante Indikation für die Verwendung von Mirena vor der Menarche.

Geriatrische Patienten
Die Anwendung von Mirena bei Frauen über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Mirena ist bei Frauen mit akuten Leberkrankungen oder Lebertumoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Niereninsuffizienz
Die Anwendung von Mirena bei Frauen mit Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Mirena wird in das Cavum uteri eingelegt. Sie ist 8 Jahre wirksam in der Indikation Schwangerschaftsverhütung und 5 Jahre in den Indikationen Hypermenorrhoe und Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. Für den Zeitpunkt des Entfernens/Austauschs siehe Abschnitt „Entfernen/Austausch".

Bei Frauen unter einer Hormonersatztherapie kann Mirena in Kombination mit oralen oder transdermalen Östrogenpräparaten verwendet werden.

Insertion und Entfernen/Austausch

Mirena wird in einer sterilen Verpackung geliefert, die erst unmittelbar vor der Insertion geöffnet werden darf. Das der Packung entnommene Produkt muss unter aseptischen Bedingungen gehandhabt werden.
Wenn die sterile Verpackung beschädigt ist, ist das IUS zu entsorgen.

Die Faltschachtel von Mirena enthält eine Patientinnenerinnerungskarte. Füllen Sie die Patientinnenerinnerungskarte aus und geben Sie sie Ihrer Patientin nach der Insertion.

Insertion

Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion nur durch einen in der Insertion von Mirena erfahrenen und/oder speziell geschulten Facharzt vorgenommen wird.

Vor der Insertion ist die Patientin sorgfältig zu untersuchen, um Kontraindikationen für die Insertion des IUS zu erkennen. Eine Schwangerschaft ist vor der Insertion auszuschließen. Vor der Produktanwendung ist die Möglichkeit eines Eisprungs und einer Empfängnis zu berücksichtigen. Mirena ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet. (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 „Medizinische Untersuchung/Konsultation).

Tabelle 1: Wann ist Mirena bei Frauen im gebärfähigen Alter einzulegen?

Beginn mit Mirena	• Mirena soll innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation in das Cavum uteri eingelegt werden. In diesem Fall wirkt Mirena ab der Insertion empfängnisverhütend und es ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich. • Wenn die Insertion innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation nicht möglich ist oder die Frau keine regelmäßige Menstruation hat, kann Mirena jederzeit während des Menstruationszyklus eingelegt werden, sofern der Arzt die Möglichkeit einer früheren Empfängnis zuverlässig ausschließen kann. Allerdings ist in diesem Fall ein sofortiger Empfängnisschutz ab der Insertion nicht zuverlässig gewährleistet. Daher sollte eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung angewendet werden oder die Patientin sollte für die nächsten 7 Tage auf Vaginalverkehr verzichten, um eine Schwangerschaft zu verhindern.
Postpartale Insertion	Zusätzlich zu den obigen Anweisungen (Beginn mit Mirena): Post partum Insertionen sollen verschoben werden bis sich der Uterus wieder vollständig rückgebildet hat, jedoch nicht früher als 6 Wochen nach der Geburt. Wenn die Rückbildung wesentlich verspätet ist, ist zu erwägen,

	bis zu 12 Wochen nach der Geburt zu warten, da das Risiko einer Uterusperforation post partum erhöht ist.
Insertion nach Abort im ersten Trimester	Nach einem Abortus im ersten Trimester kann Mirena sofort eingelegt werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
Austausch von Mirena	Mirena kann zu jedem Zeitpunkt im Zyklus durch ein neues IUS ersetzt werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
Wechsel von einer anderen Verhütungsmethode (z.B. kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, Implantat)	• Mirena kann sofort eingelegt werden, wenn hinreichend sichergestellt ist, dass die Frau nicht schwanger ist. • Notwendigkeit einer zusätzlichen Kontrazeption: Wenn seit Beginn der Menstruationsblutung mehr als 7 Tage vergangen sind, sollte die Frau für die nächsten 7 Tage auf Vaginalverkehr verzichten oder eine zusätzliche Empfängnisverhütung anwenden.

Wichtige Informationen, die während oder nach der Insertion zu beachten sind

Wenn die Insertion schwierig ist und/oder außergewöhnliche Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion auftreten, ist eine mögliche Perforation in Erwägung zu ziehen und es haben geeignete Maßnahmen wie eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschallkontrolle zu erfolgen.

Vier bis 12 Wochen nach der Insertion sind die Frauen erneut zu untersuchen, um die Rückholfäden zu überprüfen und um sicherzustellen, dass sich das IUS in der richtigen Position befindet. Eine körperliche Untersuchung alleine (inkl. Überprüfung der Rückholfäden) ist möglicherweise nicht ausreichend um eine partiale Perforation auszuschließen und eine Ultraschallkontrolle kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Entfernen/Austausch

Kontrazeption: Mirena soll nach 8 Jahren entfernt oder ausgetauscht werden.

Aufrechterhaltung der Kontrazeption nach Entfernung

- Wenn die Anwenderin weiterhin die gleiche Methode anwenden möchte, kann gleichzeitig mit der Entfernung ein neues System eingelegt werden.
- Wenn die Anwenderin nicht die gleiche Methode anwenden möchte, eine Schwangerschaft jedoch nicht erwünscht ist, soll Mirena bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen nach dem Einsetzen der Menstruation entfernt werden, sofern die Frauen einen regelmäßigen Menstruationszyklus haben. Wird Mirena in der Mitte des Zyklus entfernt und die Frau hatte innerhalb der letzten Woche (ungeschützten) Geschlechtsverkehr, besteht ein Schwangerschaftsrisiko. Um ein Fortbestehen des Empfängnisschutzes zu gewährleisten soll mindestens 7 Tage vor dem Entfernen eine Barrieremethode (z.B. Kondome) angewendet werden. Nach dem Entfernen, soll die neue Kontrazeptionsmethode unmittelbar begonnen werden (die Anweisungen der neuen Kontrazeptionsmethode sind zu befolgen).

Hypermenorrhoe: Mirena soll entfernt oder ausgetauscht werden, falls die Symptome einer Hypermenorrhoe wiederkehren. Wenn die Symptome nach 5-jähriger Anwendung nicht wieder auftreten, kann eine weitere Verwendung von Mirena in Betracht gezogen werden. Spätestens nach 8 Jahren soll Mirena entfernt oder ausgetauscht werden.

Mirena wird durch sanftes Ziehen an den Rückholfäden mit einer Zange entfernt. Übermäßige Kraftanwendung bzw. der Einsatz scharfer Instrumente beim Entfernen kann zum Bruch des Systems führen. Nach dem Entfernen von Mirena ist das System zu untersuchen, um sicherzustellen, dass es intakt ist und vollständig entfernt wurde. Bei Schwierigkeiten während des Entfernens wurde in einzelnen Fällen darüber berichtet, dass der Hormonzylinder über die horizontalen Arme gleitet und diese im Inneren des Zylinders verdeckt werden. Sobald die Vollständigkeit des intrauterinen Systems (IUS) sichergestellt wurde, ist kein weiteres Vorgehen erforderlich. Die Endknöpfchen der horizontalen Arme verhindern für gewöhnlich ein völliges Loslösen des Zylinders vom T-förmigen Körper. Wenn die Rückholfäden nicht sichtbar sind, ist die Lage des Systems mittels Ultraschall oder einer anderen Methode zu bestimmen. Wenn sich das System in der Gebärmutterhöhle befindet, kann es mit einer schmalen Fasszange entfernt werden. Dies kann eine Dilatation des Zervikalkanals oder einen anderen chirurgischen Eingriff erforderlich machen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft,
- bekannte oder vermutete, durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (z.B. Mammakarzinom),
- akute oder rekurrente Infektionen innerer Genitalorgane,
- Zervizitis,
- Infektion im unteren Genitaltrakt,
- postpartale Endometritis,
- septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate,
- erhöhte Anfälligkeit für Infektionen,
- Zervixdysplasie,
- Malignome von Uterus bzw. Zervix,
- abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese,
- angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Myome, mit Verformungen des Cavum uteri,
- akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung von Mirena zusammen mit einem Östrogen zur Hormonersatztherapie

Wenn Mirena zusammen mit einem Östrogen zur Hormonersatztherapie angewendet wird, sind die Sicherheitsinformationen des Östrogenpräparates zu beachten.

Mirena soll mit besonderer Vorsicht nach Untersuchung eines Facharztes angewendet und gegebenenfalls entfernt werden, wenn eines der folgenden Symptome besteht oder zum ersten Mal auftritt:

- Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Visusverlust oder andere Symptome, die auf eine transiente zerebrale Ischämie hinweisen,
- außergewöhnlich starke Kopfschmerzen,
- Ikterus,
- starker Blutdruckanstieg,
- schwere Gefäßerkrankungen, wie zerebraler Insult oder Myokardinfarkt,
- akute venöse Thromboembolien.

Mirena muss mit Vorsicht bei angeborenen Herzerkrankungen oder Herzklappenerkrankungen mit einem Risiko einer infektiösen Endokarditis angewendet werden.

Niedrig dosiertes Levonorgestrel kann die Glukosetoleranz beeinflussen, weshalb bei Diabetikern, die Mirena verwenden, die Blutzuckerkonzentrationen überwacht werden sollten. Im Allgemeinen besteht jedoch keine Notwendigkeit das Therapieregime bei Diabetikern, die Mirena anwenden, zu ändern.

Irreguläre Blutungen können einige Symptome von Endometriumpolypen oder -karzinomen maskieren, weshalb in diesen Fällen geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden sollten.

Mirena ist nicht die Methode der ersten Wahl für Nulliparae unter 18 Jahren.

Medizinische Untersuchung/Konsultation

Vor der Insertion muss die Patientin über Wirksamkeit, Risiken, inklusive Anzeichen und Symptomen dieser Risiken, wie sie in der Packungsbeilage beschrieben sind und über Nebenwirkungen von Mirena aufgeklärt werden. Es soll eine körperliche Untersuchung einschließlich des kleinen Beckens und der Mammae durchgeführt werden, sowie – wenn gemäß der Beurteilung durch den Arzt notwendig - ein Zervixabstrich. Eine Schwangerschaft und sexuell übertragbare Krankheiten sind auszuschließen. Genitalinfektionen müssen vor der Insertion erfolgreich behandelt worden sein.

Die Lage des Uterus und die Größe des Cavum uteri müssen bestimmt werden. Die korrekte Positionierung von Mirena im Fundus ist für eine konstante Versorgung des Endometriums mit dem Gestagen, zur Vermeidung einer Expulsion und für die verlässliche Wirkung besonders wichtig.
Deshalb sollte die Anleitung für die Insertion genau befolgt werden.
Da die Insertionstechnik unterschiedlich zu anderen IUS ist, muss dem Training der korrekten Insertionstechnik besondere Beachtung geschenkt werden.

Die Gebrauchsinformation soll der Anwenderin ausgehändigt werden.

Die Insertion und das Entfernen können mit Schmerzen und Blutungen einhergehen.
Das Verfahren kann eine Ohnmacht aufgrund vasovagaler Reaktionen hervorrufen oder bei Epileptikerinnen ein Krampfanfall.

Die Patientin sollte 4 bis 12 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden. Eine vaginale Ultraschalluntersuchung kann in Betracht gezogen werden, um die korrekte Position des Systems festzustellen. Wenn Mirena nicht im Cavum uteri lokalisiert werden kann, sollte eine Expulsion oder eine vollständige Perforation in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt „Perforation" weiter unten), und es kann eine Röntgenuntersuchung durchgeführt werden.Danach sollte einmal jährlich eine Nachuntersuchung durchgeführt werden, bei medizinischer Notwendigkeit auch häufiger.

Mirena ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Da irreguläre Blutungen/Spottings in den ersten Monaten nach der Insertion üblich sind, sind vor der Insertion von Mirena pathologische Veränderungen des Endometriums auszuschließen. Wenn eine Patientin Mirena, im Anschluss an eine vorausgegangene Anwendung als Kontrazeptivum, zusammen mit einer Östrogen-Substitutionstherapie weiterverwendet, müssen im Fall von Blutungsunregelmäßigkeiten nach Beginn der

Hormonersatztherapie pathologische Veränderungen des Endometriums ausgeschlossen werden. Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten während einer längeren Anwendung auftreten, müssen geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Perforation

Eine Perforation oder eine Penetration des Corpus uteri oder der Zervix können auftreten, am häufigsten während der Insertion, auch wenn es möglich ist, dass sie erst etwas später entdeckt werden und können die Wirksamkeit von Mirena verringern.
In einigen dieser Fälle kann das System außerhalb der Cavum uteri lokalisiert werden.
In einem solchen Fall muss Mirena unverzüglich entfernt werden; ein operativer Eingriff kann erforderlich sein.

In einer groß angelegten prospektiven vergleichenden non-interventionellen Kohortenstudie bei IUS-Anwenderinnen (N=61.448 Frauen) lag die Perforations-Inzidenz im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, bei 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 Insertionen in der gesamten Studien-Kohorte; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 Insertionen in der Mirena-Kohorte und 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 Insertionen in der Kupfer-IUS-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass das Risiko einer Perforation sowohl bei stillenden Frauen zum Zeitpunkt der Insertion als auch bis 36 Wochen nach der Entbindung erhöht ist (siehe Tabelle 2). Beide Risikofaktoren sind unabhängig vom Typ des eingesetzten IUS.

Tabelle 2: Perforations-Inzidenz per 1000 Insertionen für die gesamte Studien-Kohorte im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, gegliedert nach stillenden/nichtstillenden Frauen und der Zeitspanne zwischen Entbindung und Insertion (stillende Frauen)

	Stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion	nicht stillende Frauen zum Zeitpunkt der Insertion
Insertion ≤ 36 Wochen nach Entbindung	5,6 (95% CI 3,9 – 7,9; n=6.047 Insertionen)	1,7 (95% CI 0,8 – 3,1; n=5.927 Insertionen)
Insertion > 36 Wochen nach Entbindung	1,6 (95% CI 0,0 – 9,1; n=608 Insertionen)	0,7 (95% CI 0,5 – 1,1; n=41.910 Insertionen)

Bei einer Untergruppe dieser Studie (N=39.009 Mirena- oder Kupfer IUS-Anwenderinnen,bei 73% dieser Frauen waren Informationen über die gesamten 5 Jahre der Nachbeobachtung verfügbar) lag die Perforationsinzidenz in dem auf 5 Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum, bei 2,0 (95% CI: 1,6 – 2,5) per 1000 Insertionen. Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und Insertion bis zu 36 Wochen nach der Entbindung wurden auch in der Subgruppe, die 5 Jahre nachverfolgt wurde, als Risikofaktoren bestätigt.

Das Risiko einer Perforation kann bei Frauen mit fixiertem retrovertiertem Uterus erhöht sein.

Eine Kontrolluntersuchung nach der Insertion sollte gemäß den Anweisungen des Abschnittes „Medizinische Untersuchung/Konsultation" durchgeführt werden, die bei Frauen mit Risikofaktoren für eine Perforation, wenn klinisch indiziert, angepasst werden können. Dabei sollte in Betracht gezogen werden, eine vaginale Ultraschalluntersuchung durchzuführen, um die korrekte Position des Systems 4 bis 12 Wochen nach der Insertion zu bestimmen.

Nichtauffindbare Rückholfäden

Sind bei Nachkontrollen die Rückholfäden in der Zervix nicht sichtbar, muss zunächst eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Rückholfäden können sich in den Uterus oder den Zervixkanal verlagert haben und können während der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Nach Ausschluss einer Schwangerschaft können die Rückholfäden üblicherweise, ggf. unter Zuhilfenahme eines geeigneten Instruments, in die richtige Lage gebracht werden. Sollte dies nicht gelingen, sollte die Möglichkeit einer Expulsion oder Perforation in Erwägung gezogen werden. Mittels vaginaler Ultraschalluntersuchung kann die korrekte Lage überprüft werden, andernfalls kann Mirena mittels Röntgenuntersuchung lokalisiert werden.

Seltene Monatsblutung/Amenorrhoe

Frauen im fertilen Alter entwickeln zu ca. 20% allmählich eine seltene Monatsblutung und/oder eine Amenorrhoe. Am Ende des 8. Jahres der Anwendung von Mirena, hatten 26% bzw. 34% der Mirena-Anwenderinnen eine seltene Monatsblutung und Amenorrhoe. Sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der letzten Menstruation keine Blutung einsetzen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Ein wiederholter Schwangerschaftstest ist bei amenorrhoischen Frauen nicht erforderlich, sofern nicht andere Zeichen auf eine Schwangerschaft hindeuten.

Bei Verwendung von Mirena in Kombination mit einer kontinuierlichen Östrogen-Substitutionstherapie hört die Blutung meist allmählich innerhalb des ersten Jahres auf.

Infektionen innerer Genitalorgane

Das Insertionsrohr hilft während der Insertion die Kontamination der Mirena mit Mikroorganismen zu verhindern. Der Mirena Inserter wurde entwickelt, um das Risiko einer Infektion zu minimieren. Bei Anwenderinnen von Kupfer-Intrauterinpessaren ist die Häufigkeit von Infektionen innerer Genitalorgane während dem ersten Monat nach der Insertion am höchsten und nimmt danach ab. Bekannte Risikofaktoren für Infektionen innerer Genitalorgane sind häufig wechselnde Sexualpartner. Beckenentzündungen können schwerwiegende Folgen haben und die Fertilität beeinträchtigen und das Risiko für eine ektope Schwangerschaft erhöhen.

Wie bei anderen gynäkologischen oder operativen Eingriffen kann nach einer IUS-Insertion eine schwere Infektion oder eine Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A), wenn auch äußerst selten, auftreten.

Wenn bei einer Anwenderin eine rezidivierende Endometritis oder Unterleibsinfektionen auftreten oder wenn eine akute Infektion schwerwiegend ist oder nicht innerhalb weniger Tage auf die Behandlung anspricht, muss Mirena entfernt werden.
Auch bei nur diskreten Symptomen einer Infektion sind bakteriologische Untersuchungen und eine Beobachtung der Patientin angezeigt.

Expulsion

In klinischen Studien mit Mirena für die Indikation Kontrazeption war die Inzidenz von Ausstoßungen gering (<4% der Insertionen) und lag im gleichen Bereich anderer Intrauterinsysteme. Symptome einer partiellen oder kompletten Expulsion von Mirena können Blutungen oder Schmerzen sein. Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem kann jedoch auch ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin bemerkt, und damit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. Da es bei der Anwendung von Mirena zu einer Oligo-/

Amenorrhoe kommt, kann eine plötzlich auftretende verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Das Risiko einer Expulsion ist erhöht bei:

- Frauen mit starken Menstruationsblutungen in der Vorgeschichte (einschließlich Frauen, die Mirena zur Behandlung starker Menstruationsblutungen einsetzen)
- Frauen mit einem BMI über dem Normbereich zum Zeitpunkt der Insertion. Das Risiko steigt kontinuierlich mit zunehmendem BMI.

Die Frauen sollten hinsichtlich möglicher Anzeichen einer Expulsion sowie zur Überprüfung der Rückholfäden von Mirena beraten werden. Es wird empfohlen, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Rückholfäden von Mirena nicht mehr gefühlt werden können. In diesem Fall ist eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung (beispielweise ein Kondom) anzuwenden, bis die Lokalisation von Mirena bestätigt werden konnte.

Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirkung von Mirena vermindert sein.

Eine teilweise ausgestoßene Mirena sollte entfernt werden. Zum Zeitpunkt der Entfernung kann sofort ein neues System eingelegt werden, sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für die Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) einnehmen, hauptsächlich Östrogen-Gestagen-haltige Produkte, geringfügig erhöht ist (RR = 1,24).
Das erhöhte Risiko verschwindet nach Absetzen des KOK allmählich innerhalb von 10 Jahren.
Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Zunahme der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln ist unter nur Gestagen-haltigen Kontrazeptiva möglicherweise so groß wie unter kombinierten oralen Kontrazeptiva. Allerdings basiert die Evidenz für nur Gestagen enthaltende Kontrazeptiva auf einer viel kleineren Zahl von Anwenderinnen und ist daher weniger schlüssig als die Evidenz für die kombinierten oralen Kontrazeptiva.

Postmenopausale Frauen
Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken ist bei postmenopausalen Frauen, die eine systemische (oral oder transdermal) Hormonersatztherapie erhalten, erhöht.
Das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist höher als bei einer Estrogen-Monotherapie.

Auf die Angaben zur Östrogen-Komponente der Behandlung in der entsprechenden Fachinformation wird zur zusätzlichen Information verwiesen.

Ektopische Schwangerschaft

Frauen mit einer früheren ektopischen Schwangerschaft, Eileiteroperationen oder Infektionen der inneren Genitalorgane, haben ein erhöhtes Risiko für ektopische Schwangerschaften.
Bei Unterleibsschmerzen ist die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Betracht zu ziehen, besonders in Verbindung mit ausbleibenden Regelblutungen oder wenn bei einer amenorrhoischen Frau eine Blutung auftritt.

Das absolute Risiko für eine ektopische Schwangerschaft ist unter Mirena gering aufgrund der allgemein reduzierten Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bei Mirena-Anwenderinnen verglichen mit Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden. In einer groß angelegten prospektiven komparativen nicht-interventionellen Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr, betrug die Rate an ektopischen Schwangerschaften mit Mirena 0,02 %.
In klinischen Studien betrug die absolute Rate ektopischer Schwangerschaften unter Mirena ungefähr 0,1% pro Jahr, verglichen mit 0,3 – 0,5% bei Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden.
Wird eine Mirena-Trägerin allerdings schwanger, ist die relative Wahrscheinlichkeit einer ektopischen Schwangerschaft erhöht.

Vergrößerte Follikel

Da die kontrazeptive Wirkung von Mirena hauptsächlich auf einer lokalen Wirkung beruht, treten bei Frauen im fertilen Alter üblicherweise ovulatorische Zyklen mit Follikelruptur auf. Manchmal ist die Atresie der Follikel verzögert und die Follikelgenese dauert an. Diese vergrößerten Follikel können klinisch nicht von Ovarialzysten unterschieden werden. Vergrößerte Follikel wurden bei ungefähr 12% der Mirena-Anwenderinnen festgestellt. Meist verursachen diese Follikel keine Beschwerden, selten treten Schmerzen im Becken oder Dyspareunie auf.

In den meisten Fällen verschwinden die vergrößerten Follikel spontan innerhalb von 2 oder 3 Monaten. Sollte dies nicht der Fall sein, sind diese mittels Ultraschall zu kontrollieren bzw. andere diagnostische/therapeutische Maßnahmen einzuleiten. In Einzelfällen kann eine chirurgische Intervention erforderlich sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren oder hemmen, woraus eine gesteigerte oder verminderte Clearance von Sexualhormonen resultieren kann.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel erhöhen, z.B.:

Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanniskraut enthaltende Arzneimittel.
Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Mirena ist nicht bekannt, aber aufgrund des lokalen Wirkmechanismus misst man ihm keine große Bedeutung zu.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Levonorgestrel, z.B.:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen können viele HIV/HCV Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse Transcriptase-Hemmer die Plasmakonzentrationen des Progestins erhöhen oder senken.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel verringern (Enzyminhibitoren):

Starke und moderate CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol) Verapamil, Macrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen des Progestins erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einlage von Mirena bei schwangeren Frauen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Kommt es während der Anwendung von Mirena zu einer Schwangerschaft, so sollte das System so schnell wie möglich entfernt werden, da bei jedem in situ belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder. Frühgeburtlichkeit erhöht sein kann. Das Entfernen von Mirena oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen. Eine ektopische Schwangerschaft ist auszuschließen.
Falls seitens der Anwenderin der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und das System nicht entfernt werden kann, sollte über die Risiken und möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt für den Säugling informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft sollte engmaschig überwacht werden. Die Frau sollte angewiesen werden, alle Symptome einer möglichen Schwangerschaftskomplikation, wie Bauchkrämpfe mit Fieber, zu berichten.

Desweiteren kann aufgrund der intrauterinen Levonorgestrelexposition ein erhöhtes Risiko für das Auftreten virilisierender Effekte bei einem weiblichen Fetus nicht ausgeschlossen werden. Es wurden einzelne Fälle von Maskulinisierung der externen Genitalien von weiblichen Feten nach einer lokalen Levonorgestrelexposition durch ein eingesetztes levonorgestrelfreisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

Stillzeit

Die tägliche Dosis Levonorgestrel und seine Konzentrationen im Blut sind bei Mirena niedriger als bei jedem anderen hormonalen Kontrazeptivum, obwohl geringe Mengen an Levonorgestrel (0,1%) in die Muttermilch übergehen.
Es scheint keine schädlichen Auswirkungen auf das Wachstum bzw. die Entwicklung des Kindes zu haben, wenn Mirena sechs Wochen postpartum zur Anwendung kommt. Reine Gestagen-Methoden haben anscheinend keinen Einfluss auf die Quantität bzw. die Qualität der Muttermilch.

Fertilität

Die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems hat keine Auswirkungen auf den Verlauf der zukünftigen Fertilität. Nach dem Entfernen des intrauterinen Systems erlangen Frauen wieder die gleiche Fertilität wie zuvor (siehe auch Abschnitt 5.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind während des ersten Monats nach der Insertion am häufigsten, und nehmen während anhaltender Anwendung ab. Zusätzlich zu den in Abschnitt 4.4 aufgezählten unerwünschten Wirkungen, sind die folgenden Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von Mirena berichtet worden.
Sehr häufige Nebenwirkungen (≥1/10) umfassen uterine/vaginale Blutungen inklusive Spotting, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe und benigne Ovarialzysten.

Bei fertilen Frauen nimmt die durchschnittliche Anzahl der Tage mit Spotting/Monat während der ersten sechs Monate kontinuierlich von neun auf vier Tage ab. Der Prozentsatz der Frauen mit verlängerter Blutung (mehr als acht Tage) nimmt während der ersten drei Monate von 20% auf 3% ab. In klinischen Studien während des ersten Jahres der Anwendung hatten 17% der Frauen eine Amenorrhoe von zumindest 3 Monaten. Am Ende des 8. Jahres der Anwendung von Mirena, hatten 3% bzw. 10% der Mirena-Anwenderinnen eine verlängerte und unregelmäßige Blutung. Amenorrhoe wurde bei 34% und seltene Blutungen bei 26% der Mirena-Anwenderinnen beobachtet.

Bei Verwendung von Mirena in Kombination mit einer Östrogen-Substitutionstherapie, kommt es bei den meisten peri- und postmenopausalen Anwenderinnen zu Spotting und unregelmäßigen Blutungen während der ersten Monate der Behandlung. Danach nahmen Blutungen und Spotting ab und bei ca. 40% der Anwenderinnen traten während der letzten drei Monate des ersten Behandlungsjahres keine Blutungen mehr auf. Im Vergleich zu postmenopausalen Frauen traten Blutungsstörungen bei perimenopausalen Frauen häufiger auf.

Die Häufigkeit der gutartigen Ovarialzysten hängt von der verwendeten diagnostischen Methode ab. In klinischen Studien wurden vergrößerte Follikel in 12% der Mirena Anwenderinnen diagnostiziert. Die meisten der Follikel sind asymptomatisch und verschwinden innerhalb von drei Monaten.

Liste der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Tabelle 3 werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Mirena nach MedDRA SOCs aufgeführt.

Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Organsystemklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Stimmung Depression Nervosität verringerte Libido		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Migräne	
Gefäßerkrankungen		Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen	Nausea	Abdominale Blähungen	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Alopezie Hirsutismus Pruritus Ekzem Chloasma/Hyper-pigmentierung der Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	benigne Ovarialzysten uterus/Vaginalblutungen incl. Spotting, Oligo-menorrhoe und Amenorrhoe, Genitalausfluss Vulvovaginitis, Schmerzen im Becken	Dysmenorrhoe Brustspannen, Brustschmerzen, Expulsion des Intrauterinpessars	Uterusperforation* Entzündungen im Beckenbereich Endometritis Zervizitis/ Papanicolaou-Abstrich normal, Klasse II	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktion inklusive Ausschlag, Urtikaria und Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		Erhöhter Blutdruck

Es wird der zutreffendste MedDRA-Term aufgelistet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und ähnliche Zustände zu beschreiben.

* Diese Häufigkeit basiert auf einer groß angelegten prospektiven komparativen nicht-interventionellen Kohortenstudie bei IUS-Anwenderinnen, die zeigte, dass Stillen zum Zeitpunkt der Insertion sowie eine Insertion bis 36 Wochen nach der Entbindung unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation sind (siehe Abschnitt 4.4).
Bei klinischen Studien, in denen stillende Frauen ausgeschlossen waren, war die Häufigkeit der Perforationen „selten".
Eine separate Studie mit 362 Frauen, die Mirena mehr als 5 Jahren angewendet haben, zeigte ein gleichbleibendes Nebenwirkungsprofil in den Jahren 6 bis 8.

Infektionen und Infestationen
Fälle einer Sepsis (inklusive einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) wurden nach der Insertion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Im Fall einer Schwangerschaft mit Mirena in situ ist das relative Risiko einer ektopischen Schwangerschaft erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen
Es wurde über Fälle von Brustkrebs berichtet (die Häufigkeit ist nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, Intrauterine Kontrazeptiva, Plastik IUP mit Progesteron
ATC Code: G02BA03

Levonorgestrel ist ein in der Gynäkologie in verschiedener Weise eingesetztes Gestagen mit anti-östrogener Wirkung. Es wird als Gestagenkomponente oraler Kontrazeptiva, in der Östrogen-Substitutionsherapie, als Wirkstoff in reinen Gestagen-Pillen oder subdermalen Implantaten verwendet. Levonorgestrel kann auch mittels intrauterinem Freisetzungssystem direkt in das Cavum uteri verabreicht werden. Diese Applikationsart erlaubt eine sehr niedrige Dosis, da das Hormon direkt am Zielorgan freigesetzt wird.

Mirena entfaltet vorwiegend lokale Gestagenwirkungen im Cavum uteri. Die hohen Levonorgestrel-Konzentrationen im Endometrium verhindern die Synthese von Östrogenrezeptoren im Endometrium, reduzieren die Empfindlichkeit des Endometriums auf zirkulierendes Estradiol und bewirken einen starken antiproliferativen Effekt. Morphologische Veränderungen am Endometrium und eine schwache lokale Fremdkörperreaktion werden während der Mirena-Anwendung beobachtet. Eine Verdickung des Zervixschleims verhindert die Passage von Spermien durch den Zervixkanal. Das lokale Milieu im Uterus und in den Tuben hemmt die Mobilität und Funktion der Spermien und verhindert dadurch die Befruchtung. Die Ovulation wird bei einigen Frauen gehemmt.

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Mirena wurde in 5 größeren klinischen Studien mit 3.330 Frauen untersucht. Die kontrazeptive Wirksamkeit bei Anwendung über 5 Jahre hinaus wurde bei 362 Frauen in einer klinischen Studie mit Mirena untersucht, wobei 221 Frauen das 8. Jahr der Studie abschlossen. Bei der Anwedung von Mirena zwischen dem 6. und 8. Jahr lag der Pearl Index bei 0,28 [95 %-KI (0,03; 1,00)]. Die kontrazeptive Wirksamkeit von Mirena ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Kumulative Versagerquote (%) und Pearl Index

Jahr	Kumulative Versagerquote (%)* (95% CI)	Pearl Index (95% CI)
Kontrazeptive Wirksamkeit zwischen 1. und 5. Jahr (N= 3330, Gepoolte Daten von Verhütungsstudien bis zu 5 Jahren)		
1. Jahr	0,20 (0,09, 0,46)	0,21 (0,08, 0,45)
Jahr 1 bis 5	0,71 (0,37, 1,33)	
Kontrazeptive Wirksamkeit zwischen 6. und 8. Jahr (N=362, Mirena Verlängerungsstudie)		
6. Jahr	0,29 (0,04, 2,05)	0,34 (0,01, 1,88)
7. Jahr		0,40 (0,01, 2,25)
8. Jahr		0,00 (0,00, 1,90)
Jahr 6 bis 8	0,68 (0,17, 2,71)	0.28 (0,03, 1,00)

*Kaplan Meier Methode

Die Versagerquote schließt auch Schwangerschaften aufgrund von unbemerkten Expulsionen und Perforationen ein.
Eine vergleichbare kontrazeptive Wirksamkeit wurde in einer großen Postmarketing-Studie mit mehr als 17.000 Mirena-Anwenderinnen beobachtet.

Da die Anwendung von Mirena keine tägliche Einnahme erfordert, sind die Schwangerschaftsraten bei "typischer Anwendung" den in kontrollierten klinischen Studien beobachteten ("perfekte Anwendung") ähnlich.

Die Anwendung von Mirena beeinflusst nicht den Verlauf der späteren Fertilität. Ungefähr 80% der Frauen, bei denen der Wunsch nach Schwangerschaft bestand, wurden innerhalb von 12 Monaten nach dem Entfernen von Mirena schwanger.

Die Veränderungen im Blutungsverhalten beruhen auf der direkten Wirkung von Levonorgestrel auf das Endometrium und entsprechen nicht dem ovariellen Zyklus. Es gibt keinen deutlichen Unterschied in Bezug auf Follikelentwicklung, Ovulation oder Estradiol- und Progesteronproduktion bei unterschiedlichem Blutungsverhalten. Im Zuge der Inaktivierung der Proliferation des Endometriums kann es zu einer Zunahme von Spottings während der ersten Anwendungsmonate kommen. Danach bewirkt die starke Suppression des Endometriums eine Abnahme von Dauer und Stärke der Menstruationsblutung. Schwache Blutungen gehen häufig in eine Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe über.

Mirena kann erfolgreich zur Behandlung der Hypermenorrhoe eingesetzt werden. In klinischen Studien bei menorrhoischen Frauen verringerte sich der menstruale Blutverlust innerhalb von 3 Monaten um 62 - 94%, innerhalb von 6 Monaten um 71 - 95%. Im Vergleich zu Endometriumablation oder -resektion zeigte Mirena ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung des menstrualen Blutverlusts über eine Dauer von bis zu 2 Jahren.

Die Stärke der Menstruationsblutung nimmt um 88% am Ende des 3. Anwendungsmonats ab. Hypermenorrhoe, verursacht durch submuköse Myome, kann weniger gut ansprechen. Die reduzierte Blutung erhöht die Konzentration von Hämoglobin im Blut. Mirena lindert auch dysmenorrhoische Beschwerden.

Mirena verhindert eine Endometriumhyperplasie während einer kontinuierlichen Östrogen-Substitutionstherapie gleich gut, unabhängig von der Applikationsart der Östrogene. Unter einer Östrogenmonotherapie beträgt die beobachtete Hyperplasierate 20%. In klinischen Studien an insgesamt 634 perimenopausalen und postmenopausalen Mirena-Anwenderinnen wurde kein einziger Fall von Endometriumhyperplasie in der Gruppe der postmenopausalen Frauen während einer Beobachtungsdauer zwischen 1 und bis zu 5 Jahren berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff von Mirena ist Levonorgestrel. Levonorgestrel wird direkt ins Cavum uteri freigesetzt.

Die geschätzten in vivo Freisetzungsraten zu verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Geschätzten in vivo Freisetzungsraten für Mirena:

Zeitpunkt	geschätzte *in vivo* Freisetzungsrate [µg/24 Stunden]
24 Tage nach Insertion	21
60 Tage nach Insertion	21
1 Jahr nach Insertion	19
3 Jahre nach Insertion	14
5 Jahre nach Insertion	11
8 Jahre nach Insertion	7
Durchschnitt über das 1. Jahr	20
Durchschnitt über 3 Jahre	18
Durchschnitt über 5 Jahre	15
Durchschnitt über 8 Jahre	13

Resorption

Nach Insertion von Mirena wird Levonorgestrel beruhend auf Messungen der Konzentration im Serum unverzüglich in das Cavum uteri freigesetzt. Mehr als 90% des freigesetzten Levonorgestrels ist systemisch verfügbar.

Nach der Insertion von Mirena ist Levonorgestrel im Serum/ Plasma nach 1 Stunde nachweisbar. Die maximale Konzentration wird innerhalb von 2 Wochen nach Insertion erreicht und beträgt etwa 180 ng/L (CV 38,3 %). Entsprechend der abnehmenden Freisetzungsrate nimmt das geometrische Mittel der Serum-/Plasmakonzentration von Levonorgestrel kontinuierlich ab, wie in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Totale LNG Plasmakonzentration:

Zeit nach Insertion	Totale LNG Plasmakonzentration [ng/L] (geometrischer CV%)
24 Tage	175 (37,6)
2 Monate	169 (37,1)
1 Jahr	159 (37,4)
3 Jahre	139 (37,8)
5 Jahre	123 (38,2)
8 Jahre	100 (39,9)

Die hohe lokale Wirkstoffexposition im Cavum uteri führt zu einem hohen Konzentrationsgradienten vom Endometrium zum Myometrium (Gradient vom Endometrium zum Myometrium > 100-fach) und zu niedrigen Konzentrationen von Levonorgestrel im Serum (Gradient vom Endometrium zum Serum > 1.000-fach).

Bei postmenopausalen Frauen, die Mirena gemeinsam mit einer nicht-oralen Östrogen-Behandlung anwenden, nimmt die mediane Serumkonzentration von Levonorgestrel von 257 pg/ml (25. - 75. Perzentile: 186 pg/ml - 326 pg/ml) nach 12 Monaten auf 149 pg/ml (122 pg/ml - 180 pg/ml) nach 60 Monaten ab.

Wird Mirena gemeinsam mit einer oralen Östrogen-Behandlung angewendet, erhöht sich die Serumkonzentration von Levonorgestrel nach 12 Monaten auf ca. 478 pg/ml (25. - 75. Perzentile: 341 pg/ml - 655 pg/ml) aufgrund der Induktion von SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) durch die orale Östrogen-Behandlung.

Verteilung

Levonorgestrel bindet unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). Es liegen weniger als 2% des zirkulierenden Levonorgestrels als freies Steroid vor, Levonorgestrel bindet sich mit hoher Affinität an SHBG. Dementsprechend haben Änderungen der SHBG-Konzentration im Serum ein Ansteigen (bei höheren SHBG-Konzentrationen) oder ein Abfallen (bei niederen SHBG-Konzentrationen) der totalen Levonorgestrel-Konzentrationen im Serum zur Folge.

Die SHBG-Konzentration fällt im Durchschnitt auf ca. 20% während der ersten zwei Monate nach der Insertion von Mirena ab, bleibt danach stabil und steigt anschließend bis zum Ende der 8-jährigen Anwendung nur leicht an.

Das durchschnittliche scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt ca. 106 l.

Körpergewicht und Serumkonzentration von SHBG haben Einfluss auf die systemische Levonorgestrelkonzentration gezeigt, d.h. geringes Körpergewicht und/oder ein hoher SHBG Spiegel erhöhen die Levonorgestrelkonzentration. Bei Frauen im reproduktiven Alter mit einem geringen Körpergewicht (37 bis 55 kg) liegt die mediane Serumkonzentration von Levonorgestrel um das ca. 1,5-fache höher.

Biotransformation

Levonorgestrel wird in erheblichem Maße metabolisiert. Die wichtigsten metabolischen Stoffwechselvorgänge sind die Reduktion der Δ4-3-oxo Gruppe und die Hydroxylierung an der Position 2α, 1β und 16β, gefolgt von einer Konjugation. CYP3A4 ist das wichtigste Enzym, das am oxidativen Metabolismus von Levonorgestrel beteiligt ist. Die vorhandenen *in vitro* Daten lassen vermuten, dass CYP vermittelte Biotransformationsreaktionen im Vergleich zu Reduktion und Konjugation von geringerer Relevanz für Levonorgestrel sind.

Elimination

Die totale Clearance von Levonorgestrel aus dem Plasma beträgt ca. 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird nur in Spuren unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten werden über Faeces und Urin mit einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung, hauptsächlich Metabolitenausscheidung, liegt bei ungefähr 1 Tag.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel ist von der SHBG-Konzentration abhängig, die ihrerseits durch Estrogene und Androgene beeinflusst wird. Eine Abnahme der SHBG-Konzentration führt zu einer Abnahme der gesamten Levonorgestrel-Konzentration im Serum und deutet auf eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Levonorgestrel in Bezug auf die Zeit hin.
Aufgrund der vorwiegend lokalen Wirkung von Mirena ist kein Einfluss auf die Wirksamkeit von Mirena zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik, Toxizität, Genotoxizität und karzinogenem Potential von Levonorgestrel ergaben keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung des Menschen.
Levonorgestrel ist ein etabliertes Gestagen. Die Sicherheit nach systemischer Verabreichung ist gut dokumentiert. Studien an Affen, denen intrauterin ein Levonorgestrel-freisetzendes Hormonreservoir über die Dauer von 9 Monaten eingesetzt wurde, bestätigt die lokale pharmakologische Wirkung bei guter lokaler Verträglichkeit ohne Anzeichen von systemischer Toxizität. Es wurde keine Embryotoxizität nach intrauteriner Verabreichung von Levonorgestrel beim Kaninchen festgestellt. Untersuchungen zur Sicherheit der Elastomerkomponenten des Hormonresevoirs, des Polyethylenmaterials des Produktes und die Kombination des Elastomers mit Levonorgestrel, basierend sowohl auf In-vitro-Standardmethoden zur Bewertung der genetischen Toxikologie als auch auf In-vivo-Testsystemen zur Bewertung der Biokompatibilität an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen bzw. auf In-vitro-Verfahren haben keine Bioinkompatibilität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polydimethylsiloxan-Elastomer,
Polyethylen,
Bariumsulfat,
Eisenoxid schwarz (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt ist in einer thermogeformten Blisterpackung aus Polyethylenterephtalatfolie mit abziehbarem Deckel aus klebstoffbeschichtetem Vlies aus Polyethylen verpackt.

Packungsgrößen: 1x1 und 5x1.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sämtliche nicht verbrauchte Produktreste oder Abfälle sind entsprechend den lokal gültigen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

Parallel vertrieben und umverpackt von:
HAEMATO PHARM GmbH
Lilienthalstr. 3a
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21529-P5/P7/P8

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig