

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels muss die Patientin im Rahmen eines Einverständnisverfahrens über die Risiken bei der Anwendung aufgeklärt werden. Im Rahmen dieser Aufklärung muss der Patientin ein spezieller Einverständnissbogen und die Gebrauchsinformation ausgehändigt werden. Der Einverständnissbogen muss von der Patientin und dem Arzt vor der Insertion von Mirena unterschrieben werden (siehe Einverständnissbogen).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mirena

Intrauterinpessar mit Hormonabgabe, 52 mg.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Mirena Intrauterinpessar mit Hormonabgabe enthält 52 mg Levonorgestrel (Levonorgestrelfreisetzung initial um 20 µg/24 h).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Intrauterinpessar (IUP) mit Gestagen

Das Produkt besteht aus einem weißen bzw. fast weißen, mit einer undurchsichtigen Membran umhüllten Arzneikern, der um den vertikalen Schaft eines T-förmigen Körpers befestigt ist. An dem einen Ende des vertikalen Schafts des weißen T-förmigen Körpers befindet sich eine Öse, am anderen zwei horizontale Arme. An der Öse sind braune Rückholfäden befestigt. Der T-förmige Körper enthält Bariumsulfat, und ist somit in einer Röntgenuntersuchung sichtbar. Der vertikale Schaft des IUP befindet sich im Insertionsröhrchen an der Spitze der Insertionsvorrichtung. IUP und Insertionsvorrichtung sind im Wesentlichen frei von sichtbaren Verunreinigungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption, Hypermenorrhoe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, dass die Insertion von Mirena nur von Ärzten durchgeführt wird, die in der Insertion von Mirena erfahren sind und/oder ausreichend für eine Insertion von Mirena geschult wurden.

Mirena wird intrauterin eingelegt (siehe "Insertionsanleitung").

Die maximale Liegedauer beträgt:

- in der Indikation Kontrazeption 6 Jahre und
- in der Indikation Hypermenorrhoe 5 Jahre.

Bei erstmaliger Anwendung sollte Mirena innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation eingelegt werden. Die kontrazeptive Wirkung besteht dann sofort. Mirena kann umgehend nach einem Abort im ersten Drittel der Schwangerschaft eingelegt werden.

Postpartal sollte die Insertion erst nach vollständiger Rückbildung der Gebärmutter erfolgen. Da das Risiko einer Uterusperforation bei postpartaler Einlage möglicherweise erhöht ist (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), sollte in Betracht gezogen werden, eine Insertion erst nach der 12. postpartalen Woche durchzuführen. Frühestens sollte eine Insertion 6 Wochen postpartal erfolgen.

Im Falle einer schwierig verlaufenden Insertion bzw. bei außergewöhnlichen Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Insertion, sollte die Möglichkeit einer Perforation in Betracht gezogen werden und die notwendigen Schritte, wie z.B. eine gynäkologische Untersuchung und ein Ultraschall durchgeführt werden.

Das Pessar wird entfernt, indem man mit einer Zange vorsichtig an den Rückholfäden zieht. Falls die Fäden nicht sichtbar sind und das IUP sich in der Uterushöhle befindet, kann es auch mit Hilfe eines feinen Instrumentes herausgezogen werden. Möglicherweise ist hierfür eine Zervixdilatation oder andere chirurgische Maßnahmen erforderlich.

Mirena sollte bei Anwendung in der Indikation Kontrazeption nach 6 Jahren entfernt werden. Bei Anwendung in der Indikation Hypermenorrhoe sollte Mirena nach 5 Jahren entfernt werden. Wenn die Patientin nach Ablauf der Liegedauer diese Methode fortsetzen möchte, kann nach der Entfernung des Intrauterinpessars mit Hormonabgabe sofort ein neues eingesetzt werden. Generell sollte bereits vor der Entfernung von Mirena rechtzeitig die Art der Folgekontrazeptionsmethode überlegt werden, wenn weiterhin der Wunsch einer kontinuierlichen Kontrazeption besteht.

Ist eine Schwangerschaft nicht erwünscht, sollte Mirena innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation entfernt werden, sofern noch ein Menstruationszyklus besteht. Wenn das System zu einem anderen Zeitpunkt des Zyklus entfernt wird und die Frau innerhalb der letzten Woche Geschlechtsverkehr hatte, besteht ein Schwangerschaftsrisiko, es sei denn, es wird sofort nach dem Entfernen ein neues System eingelegt.

Nach dem Entfernen der Mirena sollte die Intaktheit des Systems überprüft werden. Bei schwierigem Entfernen der Mirena wurde vereinzelt ein Verschieben des Hormonzylinders über die horizontalen Arme berichtet. Die Arme sind somit nicht mehr sichtbar. In diesem Fall sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich, solange die Vollständigkeit des Systems sichergestellt ist. Die Knöpfchen am Ende der horizontalen Arme verhindern normalerweise eine komplette Loslösung des Zylinders vom T-Körper.

Zusätzliche Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Für die Anwendung von Mirena bei postmenopausalen Frauen gibt es keine Indikation.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Mirena wurde bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Mirena ist bei Frauen mit akuten Lebererkrankungen oder Lebertumoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anwendung von Mirena bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirena bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Vor der Menarche gibt es keine relevante Indikation für Mirena.

Insertionsanleitung

Mirena darf nur von einem Arzt/einer Ärztin unter aseptischen Bedingungen eingesetzt werden.

Für weitere Hinweise zur Handhabung siehe auch Abschnitt 6.6.

Mirena wird im Umkarton mit einer Patientinnenerinnerungskarte geliefert. Füllen Sie die Patientinnenerinnerungskarte aus und übergeben Sie diese an die Patientin nach dem Einsetzen.

Vorbereitung der Insertion

Untersuchen Sie die Patientin, um die Größe und Lage des Uterus zu bestimmen, akute genitale Infektionen oder andere Kontraindikationen für die Insertion von Mirena festzustellen und eine Schwangerschaft auszuschließen. Gegebenenfalls ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Führen Sie ein Spekulum ein, stellen Sie die Zervix dar und desinfizieren Sie anschließend sorgfältig Zervix und Vagina mit einer geeigneten antiseptischen Lösung.

Wenn notwendig, lassen Sie sich von einem Assistenten/einer Assistentin unterstützen.

Ergreifen Sie die vordere Muttermundslippe mit einer Kugelzange oder einer anderen Fasszange, um den Uterus zu stabilisieren. Wenn ein retrovertierter Uterus vorliegt, kann es sinnvoller sein, die hintere Muttermundslippe zu ergreifen. Die Zange sollte in Position und der Zervikalkanal durch leichten Gegenzug während der Insertion gestreckt gehalten werden.

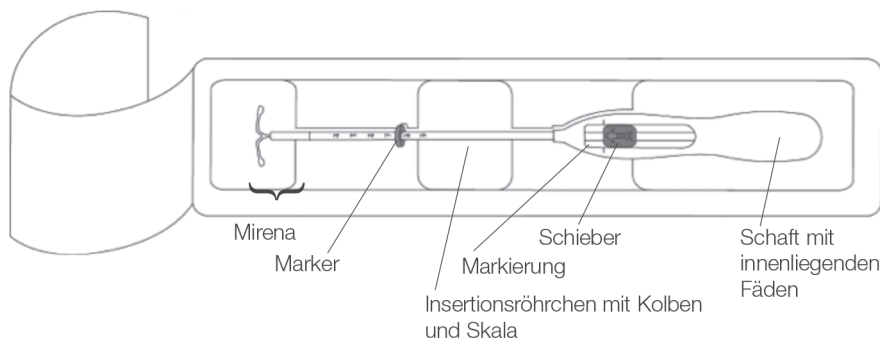
Schieben Sie eine Uterussonde vorsichtig durch den Zervikalkanal bis zum Fundus uteri, um die Länge und die Richtung des Cavum uteri zu bestimmen und etwaige intrauterine Anomalien (z. B. ein Septum, submuköse Myome) oder ein früher eingelegtes intrauterines Kontrazeptivum, das nicht entfernt wurde, auszuschließen. Erwägen Sie gegebenenfalls eine Dilatation des Zervikalkanals. Ist eine Zervixdilatation erforderlich, ist der Gebrauch von Analgetika und/oder eine Parazervikalblockade in Erwägung zu ziehen.

Insertion

Die in der Mirena-Packung beigefügte Insertionsanleitung ist unbedingt zu beachten.

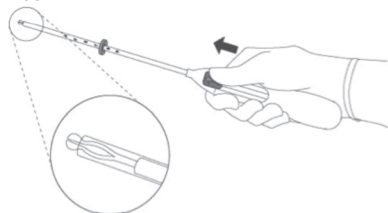
1. Öffnen Sie zuerst die sterile Packung vollständig (Abb. A1). Benutzen Sie dann sterile Handschuhe und führen Sie das Insertionsverfahren unter sterilen Kautelen durch.

Abb. A1



2. Drücken Sie den Schieber in Pfeilrichtung bis zur äußersten Position **nach vorne**, um Mirena in das Insertionsröhrchen zu laden (Abb. A2).

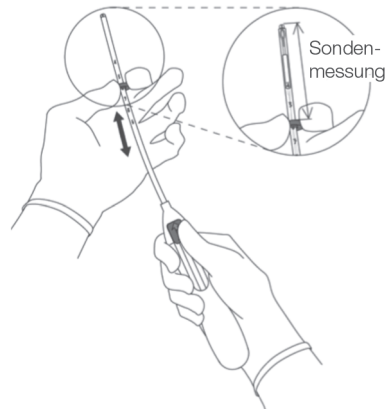
Abb. A2



Wichtig! Ziehen Sie den Schieber nicht zurück, da dies eine vorzeitige Freisetzung von Mirena zur Folge haben kann. Einmal freigesetzt, kann Mirena nicht erneut geladen werden.

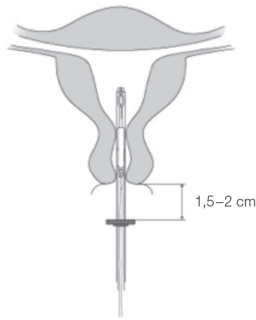
3. Halten Sie den Schieber in der äußersten Position und stellen Sie den **oberen** Rand des Markers auf die mit der Sonde gemessene Länge des Cavum uteri ein (Abb. A3).

Abb. A3



4. Während Sie den Schieber in der **äußersten** Position halten, führen Sie das Insertionsröhrchen vorsichtig durch die Zervix ein, bis der Marker ca. 1,5-2 cm von der Portio entfernt ist (Abb. A4).

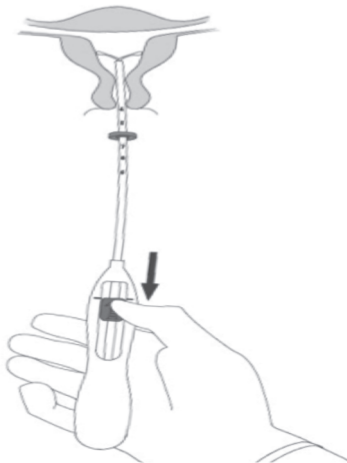
Abb. A4



Wichtig! Das Insertionsröhrchen nicht mit Gewalt einführen. Dilatieren Sie den Zervikalkanal, wenn nötig.

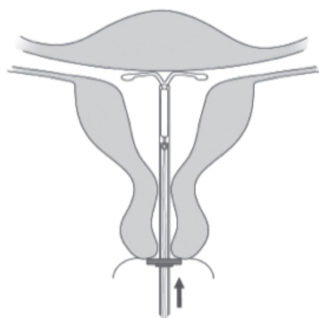
5. Während Sie den Inserter ruhig in seiner Position halten, ziehen Sie den Schieber bis zur Markierung herunter, um die horizontalen Arme von Mirena zu entfalten (Abb. A5). Warten Sie 5 – 10 Sekunden, damit sich die horizontalen Arme vollständig entfalten können.

Abb. A5



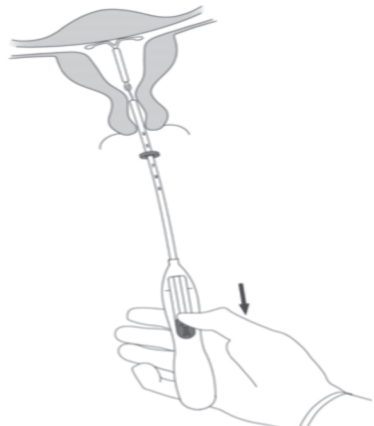
6. Schieben Sie den Inserter sanft in Richtung Fundus uteri vor **bis der Marker die Portio berührt**. Mirena ist nun in fundusnaher Position. (Abb. A6)

Abb. A6



7. Halten Sie weiterhin den Inserter ruhig in Position und setzen Sie Mirena frei, indem Sie **den Schieber vollständig hinunterziehen** (Abb. A7). Während Sie den Schieber hinuntergezogen halten, entfernen Sie den Inserter durch vorsichtiges Herausziehen. **Schneiden Sie die Fäden so ab**, dass sie ca. 2-3 cm außerhalb der Zervix sichtbar sind.

Abb. A7



Wichtig!

Sollten Sie vermuten, dass sich das System nicht in korrekter Position befindet, überprüfen Sie die Lage von Mirena (z. B. mit Ultraschall). Zu beachten ist, dass sich Mirena sonographisch anders als ein Kupferpeessar darstellt: Fadenöse und Abgang der Seitenarme stellen sich als echoreiche Punkte dar, der Hormonzylinder ist nur indirekt an seinem dorsalen Schallschatten zu erkennen. Entfernen Sie das System, wenn es nicht korrekt im Cavum uteri liegt. Ein entferntes System darf nicht wieder eingesetzt werden.

Entfernen / Wechsel von Mirena

Mirena wird durch Ziehen an den Rückholfäden mittels einer Zange entfernt. Eine neue Mirena kann unmittelbar nach dem Entfernen eingelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vermutete oder bestätigte Schwangerschaft
- Vorliegen oder Verdacht auf Gestagen-abhängige Tumoren, z. B. Mammakarzinom
- Akute oder rezidivierende PID (Entzündliche Erkrankungen des kleinen Beckens)
- Zervizitis
- Infektionen des inneren und äußeren Genitales
- Postpartale Endometritis
- Septischer Abort in den letzten 3 Monaten
- Erkrankungen und Zustände, die mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden sind
- Zervixdysplasie
- Nachweis oder Verdacht auf maligne Erkrankungen des Corpus oder der Zervix uteri
- Irreguläre uterine Blutungen unbekannter Genese
- Angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus einschließlich Uterusmyome, wenn sie das Cavum uteri verformen
- Akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mirena sollte nur unter strenger Indikationsstellung angewendet oder ggf. entfernt werden, wenn folgende Erkrankungen vorliegen oder erstmals auftreten:

- Migräne, Verstärkung einer Migräne, fokale Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder andere Symptome, die auf eine vorübergehende zerebrale Ischämie hindeuten
- Außergewöhnlich starke Kopfschmerzen
- Gelbsucht
- Deutliche Blutdrucksteigerung
- Schwere arterielle Gefäßerkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt
- Akute venöse Thromboembolien.

Mirena sollte nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden, wenn folgende Erkrankungen vorliegen:

- angeborene Herzkrankheiten oder Herzklappenfehler, die zu einer bakteriellen Endokarditis führen können.

Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels

Klinische Erfahrungen mit Diabetikerinnen liegen nur begrenzt vor. Der Blutzuckerspiegel sollte deshalb bei Diabetikerinnen, die Mirena anwenden, insbesondere in der Anfangsphase streng überwacht werden. Von der oralen Kontrazeption her ist bekannt, dass die Glucosetoleranz selbst bei niedriger Dosierung von Levonorgestrel beeinflusst werden kann. Im Allgemeinen ist jedoch eine Anpassung der Dosierung bei Diabetikerinnen, die Mirena anwenden, nicht erforderlich.

Auswirkungen auf das Blutungsmuster

Irreguläre Blutungen könnten manche Symptome oder Anzeichen für Korpuspolypen oder ein Endometriumkarzinom verbergen. In Verdachtsfällen ist eine diagnostische Abklärung in Erwägung zu ziehen.

Da unregelmäßige Blutungen/Schmierblutungen häufig während der ersten Monate der Anwendung auftreten, sind pathologische Veränderungen des Endometriums vor Einlage der Mirena auszuschließen. Sollten nach einer längeren Anwendungsdauer Blutungsunregelmäßigkeiten auftreten, müssen geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Oligo-/Amenorrhoe stellt sich bei etwa 20% der Patientinnen nach und nach ein. Zum Ende der 6-jährigen Anwendung von Mirena trat Oligomenorrhoe bei 31% der Anwenderinnen und Amenorrhoe bei 24% der Anwenderinnen auf. Spätestens 6 Wochen nach dem erstmaligem Ausbleiben der Periodenblutung oder Wiederauftreten menstruationsstarker Blutungen ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen und gegebenenfalls diagnostisch abzuklären. Wiederholte Schwangerschaftstests sind bei amenorrhöischen Patientinnen nicht notwendig, es sei denn die Tests sind aufgrund anderer Symptome indiziert.

Bei fertilen Frauen sinkt die durchschnittliche Anzahl der Tage/Monate, an denen eine Zwischenblutung auftritt, in den ersten sechs Monaten der Anwendung allmählich von neun auf vier Tage. Der Anteil der Frauen mit einer länger anhaltenden Blutung (mehr als acht Tage) geht in den ersten drei Monaten der Anwendung von 20% auf 3% zurück. Im Rahmen von klinischen Studien zeigte sich im ersten Jahr der Anwendung bei 17% der Frauen eine Amenorrhoe mit einer Dauer von mindestens drei Monaten.

Medizinische Untersuchungen/Konsultationen

Vor der Einlage muss die Patientin über Wirksamkeit, Risiken - inklusive der Anzeichen und Symptome dieser Risiken, wie sie in der Gebrauchsinformation beschrieben sind - und die Nebenwirkungen von Mirena informiert werden. Es sollte eine körperliche Untersuchung einschließlich Becken und Mammæ durchgeführt werden. Ein Zervikalabstrich sollte, falls aus Sicht des Arztes notwendig, durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft und sexuell übertragbare Krankheiten sind auszuschließen. Zur Bestimmung des Zeitpunkts der Einlage, um eine Schwangerschaft auszuschließen, siehe Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“. Genitalinfektionen müssen vor der Einlage erfolgreich behandelt werden. Die Lage des Uterus und die Größe des Cavum uteri sollten bestimmt werden. Die fundusnahe Lage von Mirena ist besonders wichtig, um eine gleichbleibende Wirkung des Gestagens auf das Endometrium zu gewährleisten, das Risiko einer Expulsion zu verhindern und die Wirksamkeit zu maximieren. Die Anleitung zur Insertion sollte daher genau befolgt werden.

Mirena ist nicht zur postkoitalen Kontrazeption geeignet.

Da sich die Insertionstechnik von anderen Intrauterinsystemen unterscheidet, sollte dem Training der korrekten Insertionstechnik besondere Beachtung geschenkt werden.

Bei der Insertion und der Entfernung kann es zu Schmerzen und Blutungen kommen. Infolge einer vasovagalen Reaktion kann Ohnmacht eintreten. Bei Epileptikerinnen kann ein Anfall ausgelöst werden.

Die Patientin sollte 4 – 12 Wochen nach der Insertion nachuntersucht werden. Danach werden einmal jährliche oder bei klinischer Indikation häufigere Nachuntersuchungen empfohlen.

Infektionen des kleinen Beckens

Das Einführungsrohrchen schützt Mirena vor mikrobieller Kontamination während des Einlegens, und der Mirena-Insertor wurde so konzipiert, um das Infektionsrisiko möglichst gering zu halten. Bei Anwenderinnen von Kupfer-Intrauterinpessaren (IUS) ist die Häufigkeitsrate entzündlicher Beckenerkrankungen im ersten Monat nach der Insertion am höchsten und nimmt danach ab. Trotzdem kann es in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Insertion, aber auch zu jedem späteren Zeitpunkt zu einer aufsteigenden Infektion des kleinen Beckens kommen, die durch Fieber und Unterbauchschmerzen gekennzeichnet ist. Bekannte Risikofaktoren für entzündliche Beckenerkrankungen sind wechselnde Sexualpartner. Das Risiko einer Infektion mit sexuell übertragbaren Krankheiten kann durch Verwendung von Kondomen reduziert werden.

Eine Beckeninfektion kann schwerwiegende Folgen mit sich bringen und so zum Beispiel die Fruchtbarkeit einschränken bzw. das Risiko für eine Extrauterin gravidität erhöhen.

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

Bei rezidivierender Endometritis oder Infektionen des kleinen Beckens, oder bei einer akuten schweren oder nicht auf Antibiotika innerhalb weniger Tage ansprechenden Infektion, muss Mirena entfernt werden.

Auch bei nur schwachen Symptomen, die auf eine Infektion hinweisen, sind bakteriologische Untersuchungen angezeigt. In diesem Falle wird eine Beobachtung der Patientin empfohlen.

Expulsion

Symptome einer partiellen oder kompletten Expulsion von Mirena können Blutungen oder Schmerzen sein. Das Intrauterinpessar mit Hormonabgabe kann jedoch auch ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin bemerkt, und damit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirkung von Mirena vermindert sein. Da es bei der Anwendung von Mirena zu einer Oligo-/Amenorrhoe kommt, kann eine plötzlich auftretende verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein. Ein disloziertes Mirena sollte entfernt und ggf. durch ein neues ersetzt werden.

Die Patientin sollte beraten werden, wie sie das Vorhandensein der Rückholfäden des Pessars regelmäßig, am besten jeweils direkt nach der Regel, bei sich überprüfen kann.

Perforationen

Perforationen oder Penetrationen des Gebärmutterkörpers oder der Zervix können durch ein intrauterines Kontrazeptivum verursacht werden. Meistens geschieht dies bei der Insertion, obwohl dies möglicherweise erst einige Zeit später festgestellt wird. Dadurch kann die Wirkung von Mirena reduziert sein. Mirena ist in solchen Fällen unverzüglich zu entfernen. Ein chirurgischer Eingriff kann erforderlich sein.

In einer groß angelegten prospektiven vergleichenden nicht-interventionellen Kohortenstudie bei IUS-Anwenderinnen (N=61.448 Frauen) mit einer 1 jährigen Beobachtungsdauer lag die Perforations-Inzidenz bei 1,3 (95% KI: 1,1 – 1,6) pro 1.000 Insertionen in der gesamten Studien-Kohorte; 1,4 (95% KI: 1,1 – 1,8) pro 1.000 Insertionen in der Mirena-Kohorte und 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) pro 1.000 Insertionen in der Kupfer-IUP-Kohorte.

Die Studie zeigte, dass das Risiko einer Perforation sowohl bei stillenden Frauen zum Zeitpunkt der Insertion als auch bei Frauen bis 36 Wochen nach einer Entbindung erhöht ist (siehe Tabelle 1). Beide Risikofaktoren waren unabhängig vom Typ des eingesetzten IUD.

Tabelle 1: Perforations-Inzidenz pro 1.000 Insertionen für die gesamte Studien-Kohorte beobachtet über 1 Jahr, gegliedert nach zum Zeitpunkt der Insertion stillende/nichtstillende Frauen und der Zeitspanne zwischen Entbindung und Insertion (Frauen nach der Entbindung)

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

Bei einer Ausdehnung der Beobachtungsdauer auf 5 Jahre in einer Subgruppe zu dieser Studie (N=39.009 Frauen bei Anwendung einer Mirena oder eines Kupfer-IUP; zu 73% dieser Frauen stehen Informationen über das gesamte Fünfjahres-Followup zur Verfügung), wurde eine Perforationsinzidenz von 2,0 (95 % KI: 1,6-2,5) pro 1.000 Insertionen, bezogen auf jeden Zeitpunkt der gesamten fünfjährigen Beobachtungsdauer, festgestellt. Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und Insertion bis 36 Wochen nach der Entbindung wurden als Risikofaktoren auch in der Untergruppe bestätigt, die 5 Jahre lang weiterverfolgt wurden.

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

Nachuntersuchungen nach der Insertion sollten der Anleitung im Abschnitt „Medizinische Untersuchungen/Konsultationen“ folgend vorgenommen werden, können jedoch, wie klinisch angezeigt, bei Patientinnen mit Risikofaktoren für eine Perforation, angepasst werden.

Brustkrebs

Für Frauen, die derzeit kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden (hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate), hat eine Metaanalyse 54 epidemiologischer Studien ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) ergeben. Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK geht das erhöhte Risiko allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs.

Das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von Gestagen-only-Kontrazeptiva liegt möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie bei Anwenderinnen von KOK. Jedoch ist es schwieriger, diese Aussage mit Daten zu belegen, da es sich hier um eine kleinere Anwenderinnenzahl handelt.

Falls bei Anwenderinnen von Mirena ein Geschlechtshormon-abhängiger Tumor (z. B. Brustkrebs) diagnostiziert wird, muss Mirena entfernt werden.

Schwangerschaften und ektopische Schwangerschaft bei liegendem Pessar

Frauen mit vorausgegangener Bauchhöhlenschwangerschaft, Operation der Tuben oder Infektionen des kleinen Beckens sind besonders gefährdet für eine ektopische Schwangerschaft. Treten bei liegendem Intrauterinpeissar Unterbauchschmerzen auf, insbesondere in Verbindung mit dem Ausbleiben der Periodenblutung oder mit dem Auftreten einer plötzlichen Blutung nach längerem blutungsfreiem Intervall bzw. in Verbindung mit den typischen Symptomen einer Frühschwangerschaft, dann muss die Möglichkeit einer Extrauterinschwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Das absolute Risiko einer Extrauterin gravidität bei Mirena-Anwenderinnen ist aufgrund einer insgesamt geringen Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft bei Mirena-Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen, die keine Verhütungsmittel anwenden, niedrig.

In einer groß angelegten prospektiven vergleichenden nicht-interventionellen Kohortenstudie betrug die Rate ektopischer Schwangerschaften bei Mirena-Anwenderinnen 0,02% innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 1 Jahr.

In klinischen Studien betrug die absolute Rate extrauteriner Schwangerschaften bei Mirena-Anwenderinnen ca. 0,1% im Jahr, verglichen mit ca. 0,3-0,5% im Jahr bei Frauen, die nicht verhüten.

Wenn eine Frau jedoch unter Anwendung von Mirena schwanger wird, ist die relative Wahrscheinlichkeit einer Extrauterin gravidität erhöht. Frauen, die die Anwendung von Mirena in Erwägung ziehen, sollten über die Anzeichen, Symptome und Risiken einer ektopischen Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Nicht auffindbare Fäden

Die Aufklärung und Unterweisung der Patientin zur Kontrolle der Rückholfäden durch Selbstuntersuchung wird empfohlen. Wenn die Rückholfäden bei einer Kontrolluntersuchung nicht in der Vagina sichtbar sind, muss die korrekte, intrauterine Lage von Mirena sonographisch überprüft werden und ggf. eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Rückholfäden können sich in die Gebärmutter oder in den Zervixkanal zurückgezogen haben und bei der nächsten Menstruation wieder sichtbar werden. Liegt keine Schwangerschaft vor, so lassen sich die Fäden meist durch vorsichtiges Sondieren lokalisieren. Sind die Fäden nicht auffindbar, sollten die Möglichkeiten, dass das IUP ausgestoßen wurde (Expulsion) oder die Gebärmutterwand durchstoßen hat (Perforation) in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte die Position von Mirena durch eine Ultraschall- oder Röntgenuntersuchung überprüft werden.

Ovarialzysten

Da die empfängnisverhütende Wirkung von Mirena hauptsächlich auf lokalen Wirkungen im Uterus beruht, kommt es in der Regel zu keiner Veränderung der ovariellen Funktion, einschließlich der Ovulation bei Frauen im gebärfähigen Alter. Manchmal kann es bei der Follikelreifung zu einer verzögerten Follikelatresie und damit zu einer weiteren Größenzunahme des entsprechenden Follikels kommen. Solche vergrößerten Follikel sind klinisch nicht von Ovarialzysten zu unterscheiden. Ovarialzysten wurden bei etwa 7% der Mirena-Anwenderinnen festgestellt. Meistens verursachen diese Follikel keine Beschwerden, können jedoch in einigen Fällen zu Schmerzen im Unterbauch oder beim Geschlechtsverkehr führen. In den meisten Fällen haben solche Ovarialzysten keine klinische Bedeutung und bilden sich im Verlauf eines 2-3 monatigen Beobachtungszeitraumes zurück. Sollte dies nicht der Fall sein, sind fortlaufende Ultraschallkontrollen sowie ggf. auch andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen zu empfehlen. In seltenen Fällen kann ein chirurgischer Eingriff 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 WechselwirkungenEffekte anderer Arzneimittel auf Mirena

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, woraus eine gesteigerte oder verringerte 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, aufgrund des lokalen Wirkmechanismus wird aber nicht angenommen, dass dieser von großer Bedeutung ist.

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

Viele HIV/HCV-Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen des Gestagens erhöhen oder verringern.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel verringern (Enzym-Hemmer), z.B.:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Die Einlage von Mirena bei schwangeren Frauen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kommt es während der Anwendung von Mirena zu einer Schwangerschaft, so ist eine ektopische Schwangerschaft auszuschließen. Das System sollte so schnell wie möglich entfernt werden, da bei jedem *in situ* belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder Frühgeburts erhöht sein kann. Das Entfernen von Mirena oder die Untersuchung des Uterus kann ebenfalls zu einem spontanen Abort führen. 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 Levonorgestrel-Exposition 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 Levonorgestrel-Exposition durch ein liegendes levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

Stillzeit

Im Allgemeinen scheint es keine schädliche Wirkung auf Wachstum oder Entwicklung eines Säuglings zu geben, wenn sechs Wochen nach der Geburt eine rein Gestagen-haltige Verhütungsmethode zur Anwendung kommt. Ein Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System hat keinen Einfluss auf die Quantität oder Qualität der Muttermilch. Bei stillenden Müttern treten geringe Gestagenmengen (ca. 0,1 % der Levonorgestrel-dosis) in die Muttermilch über.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen treten häufiger während der ersten Monate nach dem Einlegen auf und klingen bei längerer Anwendung in der Regel ab. Zusätzlich zu den in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurde bei Frauen, die Mirena anwenden, über die nachstehenden Nebenwirkungen berichtet.

Zu den sehr häufigen unerwünschten Wirkungen (bei über 10% der Anwenderinnen) gehören Uterus- und Vaginalblutungen, einschließlich Schmierblutungen, sowie Oligomenorrhoe und Amenorrhoe. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören gutartige Ovarialzysten.

Bei allen Frauen, die Mirena anwenden, treten unterschiedliche Arten von Veränderungen bei der Menstruationsblutung (häufige, verlängerte, verkürzte oder starke Blutungen, Zwischen- bzw. Schmierblutungen, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe) auf. Zum Ende der 6-jährigen Anwendung von Mirena traten verlängerte Blutungen bei 2%, unregelmäßige Blutungen bei 15%, Amenorrhoe bei 24% und Oligomenorrhoe bei 31% der Anwenderinnen von Mirena auf (siehe Abschnitt 4.4 - Auswirkungen auf das Blutungsmuster)

Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Mirena nach MedDRA SOCs aufgeführt. Die Häufigkeiten sind grobe Inzidenzen von Ereignissen, die im Rahmen klinischer Studien zu den Indikationen Kontrazeption und Hypermenorrhoe beobachtet wurden und 5.091 Frauen bzw. 12.101 Frauenjahre einschlossen.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Organsystem	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Stimmung/ Depression, Libidoabnahme		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Gefäßerkrankungen		Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen/ Schmerzen im Becken	Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Hirsutismus	Alopezie, Chloasma/Hyperpigmentierung der Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Veränderung des Blutungsmusters einschließlich Hypermenorrhoe und Hypomenorrhoe, Schmierblutungen, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe, Vulvovaginitis, Genitalausfluss	Infektionen des oberen Genitaltraktes, Ovarialzysten, Dysmenorrhoe, Schmerzen in der Brust, Expulsion des Intrauterinpeppars (vollständig und partiell)	Uterusperforation**	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		Erhöhter Blutdruck

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

** Diese Häufigkeit basiert auf einer groß angelegten prospektiven vergleichenden nicht-interventionellen Kohortenstudie bei IUP-Anwenderinnen, die zeigte, dass das Stillen zum Zeitpunkt der Insertion und die Insertion in einem Zeitraum von bis zu 36 Wochen nach einer Geburt unabhängige Risikofaktoren für eine Perforation (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) darstellen. In klinischen Studien mit Mirena, die stillende Frauen ausschlossen, war die Häufigkeit von Perforationen „selten“ (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenInfektionen

Nach einer IUD-Insertion wurden Fälle von Sepsis (einschließlich einer Sepsis mit Streptokokken der Gruppe A) berichtet (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Wenn eine Frau unter Anwendung von Mirena schwanger wird, ist die relative Wahrscheinlichkeit einer Extrauterin gravidität erhöht.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Es wurde über Fälle von Brustkrebs berichtet (Häufigkeit nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in Verbindung mit der Insertion oder der Entfernung von Mirena beobachtet worden:

Schmerzen, Blutungen, vasovagale Reaktionen mit Schwindel oder Synkope während der Insertion. Bei Patientinnen mit Epilepsie kann ein Krampfanfall ausgelöst werden.

Möglicherweise sind die Rückholfäden für den Partner während des Geschlechtsverkehrs spürbar.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plastik-IUP mit Gestagen

ATC-Code: G02BA03

Pharmakodynamische Wirkungen

Der kontrazeptive und therapeutische Effekt von Mirena beruht auf der lokalen intrauterinen Wirkung des Levonorgestrels.

Die hohen lokalen Levonorgestrelspiegel vermindern die Estrogen-Rezeptor-Synthese und Progesteron-Rezeptor-Synthese mit starkem antiproliferativen Effekt am Endometrium. Morphologisch zeigt sich eine Dezidualisierung des Endometriums mit schwacher, partieller Fremdkörperreaktion.

Die Viskosität des Zervixschleims nimmt zu und erschwert die Passage der Spermien.

Unter Levonorgestrel-Einfluss verändert sich das utero-tubare Milieu und beeinträchtigt Motilität und Funktion der Spermien.

Die beiden letztgenannten Faktoren verhindern die Befruchtung der Eizelle. Bei einigen Frauen lässt sich zusätzlich eine Anovulation, bzw. eine beeinträchtigte Follikelreifung nachweisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die kontrazeptive Wirkung von Mirena wurde in 5 pivotalen klinischen Studien mit 3.330 Mirena-Anwenderinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren untersucht. Der Pearl Index betrug etwa 0,2 im ersten Jahr und die kumulative Versagerrate nach 5 Jahren betrug etwa 0,7. Die kontrazeptive Wirksamkeit von Mirena über 5 Jahre hinaus wurde in einer klinischen Studie mit 362 Frauen, die Mirena angewendet haben, untersucht.

Im 6. Jahr der Anwendung von Mirena war der Pearl Index 0,35 (95% KI 0,01; 1,95).

Tabelle 3: kumulative Versagerrate (%) und Pearl Index:

Jahr	Kumulative Versagerrate (%)*	Pearl Index
Kontrazeptive Wirksamkeit während der Jahre 1 bis 5		
(N= 3330, gepoolte Daten von Kontrazeptions-Studien bis zu 5 Jahren)		
Jahr 1	0,20	0,21
Jahre 1 bis 5	0,71	
Kontrazeptive Wirksamkeit nach 5 Jahren		
(N=362, Mirena Extension Studie)		
Jahr 6	0,29	0,35

* Kaplan Meier Methode

Die Versagerraten enthalten auch Schwangerschaften, die durch unentdeckte Expulsion oder Perforation aufgetreten sind.

Bei Frauen, die eine Hypermenorrhoe aufweisen, reduzierte sich der menstruelle Blutverlust nach dreimonatiger Anwendung um 62-94% und um 71-95% nach sechsmonatiger Anwendung. Im Vergleich zur Endometriumablation oder -resektion zeigte Mirena vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung des menstruellen Blutverlustes über eine Dauer von bis zu zwei Jahren. Die Verminderung des Blutverlustes führt zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes. Eine Hypermenorrhoe, die durch submuköse Myome verursacht wird, spricht weniger gut auf die Behandlung mit Mirena an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mirena besteht aus einem T-Körper aus Polyethylen, dessen vertikaler Arm zylindrisch von einer Mischung aus Polydimethylsiloxan und Levonorgestrel umhüllt und von einer äußeren Membran aus Polydimethylsiloxan umschlossen ist, welche die Freisetzung von Levonorgestrel reguliert.

Der Wirkstoff von Mirena ist Levonorgestrel. Levonorgestrel wird direkt in das Cavum uteri abgesondert. Geschätzte *in vivo* Freisetzungsraten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 4: Geschätzte *in vivo* Freisetzungsraten von Mirena:

Zeit	Geschätzte <i>in vivo</i> Freisetzungsraten [$\mu\text{g}/24 \text{ h}$]
Initial	20
1 Jahr nach dem Einsetzen	18
5 Jahre nach dem Einsetzen	10
6 Jahre nach dem Einsetzen	9
Durchschnitt über 5 Jahre	15
Durchschnitt über 6 Jahre	15

Resorption

Nach dem Einsetzen von Mirena wird Levonorgestrel sofort in das Cavum uteri freigesetzt. Dies beruht auf Messungen der Serumkonzentrationen. Mehr als 90 % des freigesetzten Levonorgestrels ist systemisch verfügbar.

1 Stunde nach Einsetzen der Mirena ist Levonorgestrel im Serum nachweisbar. Die maximale Serumkonzentration beträgt 414 pg/ml und wird innerhalb von 2 Wochen nach dem Einsetzen erreicht. Entsprechend der abnehmenden Freisetzungsraten sinkt die mittlere Serum-Levonorgestrel-Konzentration von 206 pg/ml (25ste bis 75ste Perzentile: 151 pg/ml – 264 pg/ml) nach 6 Monaten auf 194 pg/ml (146 pg/ml – 266 pg/ml) nach 12 Monaten, und auf im Mittel 131 pg/ml (113 pg/ml – 161 pg/ml) nach 60 Monaten bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einem Gewicht über 55 kg. Nach 72 Monaten (6 Jahren) beträgt die mittlere Levonorgestrel-Konzentration 113 pg/ml (87,3 pg/ml – 155 pg/ml).

Bei der Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems führt die hohe lokale Wirkstoffexposition im Cavum uteri zu einem hohen Konzentrationsgradienten zwischen Endometrium und Myometrium (Gradient zwischen Endometrium und Myometrium > 100-fach) und zu niedrigen Levonorgestrel-Konzentrationen im Serum (Gradient zwischen Endometrium und Serum > 1.000-fach).

Verteilung

Körpergewicht und SHBG-Serumkonzentration beeinflussen die systemische Levonorgestrelkonzentration. Ein geringes Körpergewicht und/oder hohe SHBG-Konzentrationen führen zu einer Erhöhung der Levonorgestrelkonzentration. Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einem niedrigen Körpergewicht (37 bis 55 kg) liegt die mittlere Levonorgestrelkonzentration um das 1,5 fache höher.

Levonorgestrel ist unspezifisch an Serumalbumin und spezifisch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Weniger als 2 % des zirkulierenden Levonorgestrel liegt in Form von freiem Steroid vor. Levonorgestrel bindet mit hoher Affinität an SHBG. Dementsprechend führt eine Änderung der SHBG-Konzentration im Serum zu einem Anstieg (bei höheren SHBG-Konzentrationen) oder einem Abfall (bei niedrigeren SHBG-Konzentrationen) der Gesamt-Levonorgestrel-Konzentration im Serum. Die Konzentration von SHBG sinkt im Durchschnitt um 20-30 % innerhalb des ersten Monats nach Einsetzen von Mirena, bleibt im ersten Jahr nach Einsetzen stabil und steigt danach leicht an. Im 6. Anwendungsjahr blieb die SHBG-Konzentration stabil.

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

Metabolisierung

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Metabolisierungswege sind die Reduktion der $\Delta 4$ -3-oxo Gruppe und Hydroxylierungen an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von einer Konjugation. CYP3A4 ist das wichtigste Enzym in der oxidativen Metabolisierung von Levonorgestrel. Die verfügbaren *in vitro* Daten deuten darauf hin, dass CYP-vermittelte Biotransformationsreaktionen nur von untergeordneter Bedeutung für Levonorgestrel sind, im Vergleich zur Reduktion und Konjugation.

Elimination

Die metabolische Clearance von Levonorgestrel im Serum beträgt ungefähr 1,0 ml/min/kg. Levonorgestrel wird unverändert nur in Spuren ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit den Faeces und Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung (hauptsächlich Metabolitenausscheidung) über Urin und Stuhl beträgt ungefähr 1 Tag.

Linearität / nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Mirena hängt von der SHBG-Konzentration ab, die wiederum durch Estrogene und Androgene beeinflusst wird. Eine Abnahme der SHBG-Konzentration führt zu einer Abnahme der Gesamt-Serumkonzentration von Levonorgestrel, was auf eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Levonorgestrel in Bezug auf die Zeit hindeutet. Aufgrund der vorwiegend lokalen Wirkung ist kein Einfluss auf die Wirksamkeit von Mirena zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Toxizität einschließlich Genotoxizität und zum kancerogenen Potential von Levonorgestrel lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien an Affen, denen intrauterin ein Levonorgestrel-freisetzendes Hormonreservoir über die Dauer von 9 bis 12 Monaten eingesetzt wurde, bestätigten eine lokale pharmakologische Wirkung mit guter lokaler Verträglichkeit ohne Zeichen einer systemischen Toxizität. Bei Kaninchen wurde nach der intrauterinen Anwendung von Levonorgestrel keine Embryotoxizität beobachtet. Untersuchungen zur Unbedenklichkeit der Elastomerkomponenten des Hormonreservoirs, der Polyethylenmaterialien des Arzneimittels und der Kombination aus Elastomer und Levonorgestrel zeigten basierend sowohl auf der Beurteilung der Gentoxikologie in Standardtestsystemen *in vitro* und *in vivo* als auch auf Biokompatibilitätstests an Mäusen, Ratten, Meer-schweinchen, Kaninchen und in *in vitro*-Testsystemen keine Biokompatibilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hormonreservoir aus Polydimethylsiloxan Elastomer, T-Körper aus Polyethylen mit Bariumsulfat, Rückholfaden aus Polyethylen mit Eisenoxiden und -hydroxiden (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Mirena
Intrauterinpessar mit Hormonabgabe, 52 mg

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in der ungeöffneten Verpackung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel sind sorgsam und für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Nicht über 30 °C lagern.

Sterile Mirena Verpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Intrauterinpessar und 1 Applikator

Packung mit 5 Intrauterinpessaren und 5 Applikatoren

Das Produkt wird einzeln in eine Tiefziehpackung mit Siegfolie verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mirena ist in einer sterilen Verpackung erhältlich, die erst kurz vor dem Einlegen geöffnet werden sollte. Mirena darf nicht resterilisiert werden. Mirena ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Beim Umgang mit dem ausgepackten Produkt ist auf die Einhaltung aseptischer Bedingungen zu achten. Falls der Verschluss der sterilen Verpackung beschädigt ist, wird empfohlen, das IUP als medizinischen Abfall zu entsorgen. In gleicher Weise sollte ein entferntes IUP als medizinischer Abfall behandelt werden, da es hormonelles Restmaterial enthalten könnte. Es wird empfohlen, die Einlegevorrichtung als Krankenhausabfall zu behandeln. Der äußere Umkarton sowie die darin befindliche Blisterpackung können wie Haushaltsabfall beseitigt werden. Spezielle Hinweise mit Hinblick auf das Einlegen sind der Verpackung beigelegt.

Da sich das Einlegeverfahren von dem für andere Intrauterinpessare verwendeten unterscheidet, kommt einer Schulung zur fachgerechten Einlegetechnik besondere Bedeutung zu.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60856.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.01.2005

Datum der Verlängerung der Zulassung: 02.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkungen bei intrauteriner Anwendung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind.