

rapie im Anschluss an eine vorausgegangene Anwendung als Kontrazeptivum weiterverwendet wird. Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten während einer längeren Anwendung auftreten, müssen geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Oligomenorrhoe / Amenorrhoe:

Frauen im fertilen Alter entwickeln zu ca. 20% allmählich eine Oligomenorrhoe und/oder 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 amenorrhöischen 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 Einführungsrohr soll aufgrund der besonderen Form vor einer Kontamination mit Mikroorganismen während der Insertion schützen. Einige Studien zeigen für Mirena eine niedrigere Infektionsrate als für Kupfer-Intrauterinpessare. Bekannte Risikofaktoren für Infektionen innerer Genitalorgane sind mehrfach wechselnde Partner. Infektionen der inneren Genitalorgane können schwerwiegende Folgen haben und die Fertilität beeinträchtigen und das Risiko ektopter Schwangerschaften erhöhen.

Bei Endometritis oder Entzündungen im Beckenbereich oder wenn eine akute Infektion schwerwiegend ist oder nicht auf die Therapie innerhalb weniger Tage anspricht, muss Mirena unverzüglich entfernt werden.

Dabei sind entsprechende bakteriologische Untersuchungen auch bei Verlaufskontrollen diskreter Symptome, die auf eine Infektion hinweisen, angezeigt.

Expulsion:

Eine teilweise oder komplette Expulsion ist meist mit Blutungen oder Schmerzen verbunden, sie kann jedoch auch unbemerkt erfolgen. Eine teilweise Expulsion kann die Wirksamkeit von Mirena beeinträchtigen. Da Mirena die Menstruationsstärke verringert, kann eine verstärkte Menstruation auf eine Expulsion hinweisen.

Eine dislozierte Mirena sollte entfernt werden, und kann jederzeit durch eine neue ersetzt werden.

Anwenderinnen sollten instruiert werden, wie die Rückholfäden von Mirena selbst ertastet werden können.

Perforation:

Perforationen oder Penetrationen des Corpus uteri oder der Zervix können bei jedem intrauterinen Kontrazeptivum in seltenen Fällen auftreten, am häufigsten während der Insertion. In einem solchen Fall muss Mirena entfernt werden. Das Risiko für eine Perforation kann bei post partum Insertion (siehe Abschnitt: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung), bei stillenden Frauen und bei Frauen mit retroflektiertem Uterus erhöht sein.

Ektopische Schwangerschaft:

Frühere ektopische Schwangerschaften, Operationen an den Tüben oder Infektionen innerer Genitalorgane führen allgemein zu einem erhöhten Risiko für ektopische Schwangerschaften. Die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft sollte beim Auftreten von Schmerzen im unteren Abdomen – besonders bei ausgebliebener Menstruation oder neuerlichen Blutungen bei bereits eingetretener Amenorrhoe – in Betracht gezogen werden. Die Rate von ektopischen Schwangerschaften unter Mirena beträgt 0,06 auf 100 Frauen-Jahre. Diese Rate ist niedriger als die Rate von 0,3 bis 0,5 pro 100-Frauen-Jahre, die für Frauen geschätzt wird, die keine empfängnisverhütende Methode anwenden.

Das absolute Risiko für eine ektopische Schwangerschaft ist unter Mirena gering. Wird eine Mirena-Trägerin allerdings schwanger, ist die relative Wahrscheinlichkeit einer ektopischen Schwangerschaft erhöht.

Nichtauffindbare Fäden:

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, könnte Mirena ausgestoßen worden sein. Mittels Ultraschall kann die korrekte Lage überprüft werden, andernfalls kann Mirena mittels Röntgen-Untersuchung lokalisiert werden.

Verzögerte Follikelatriesie:

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 Atriesie der Follikel verzögert und die Follikelgenese dauert an. Diese vergrößerten Follikel können klinisch nicht von Ovarialzysten unterschieden werden. Vergrößerte Follikel wurden ungefähr bei 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.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der Metabolismus von Gestagenen kann durch die gleichzeitige Gabe von enzyminduzierenden Substanzen, speziell Cytochrom-P450-Enzyme wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin) und Antifaktiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) beschleunigt sein. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die kontrazeptive Wirkung von Mirena ist nicht bekannt. Er wird jedoch aufgrund der vorwiegend lokalen Wirkung als nicht bedeutend eingeschätzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mirena darf während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht angewendet werden. Sollte unter der Anwendung von Mirena eine Schwangerschaft eintreten, wird empfohlen, Mirena zu entfernen, da sich wie bei jedem

in situ belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortus bzw. vorzeitiger Wehen erhöht. Das Entfernen von Mirena oder die Untersuchung des Uterus kann zu einem Spontanabort führen. Kann ein intrauterines Kontrazeptivum nicht leicht entfernt werden, sollte eine Beendigung der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Falls der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und Mirena nicht entfernt werden kann, sollte die Patientin über allfällige Risiken und die möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft soll sorgfältig überwacht werden. Eine ektopische Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, alle Symptome, die Komplikationen mit der Schwangerschaft vermuten lassen, wie krampfartige abdominale Schmerzen mit Fieber, zu berichten.

Aufgrund der intrauterinen Anwendung und der lokalen Hormonexposition kann eine Teratogenität (besonders Virilisierung) nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Erfahrung über den Ausgang von Schwangerschaften unter Mirena ist aufgrund der hohen kontrazeptiven Sicherheit begrenzt. In den Fällen, in denen die Schwangerschaft mit liegender Mirena ausgetragen wurde, gibt es bis heute keine Hinweise auf Missbildungen oder Komplikationen, die durch Mirena verursacht wurden.

Stillzeit:

Levonorgestrel wurde in der Muttermilch festgestellt, allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die von Mirena nach dem Einlegen in das Cavum uteri freigesetzte Dosis ein Risiko für das Kind mit sich bringt.

Es scheint keine schädlichen Auswirkungen auf das Wachstum bzw. die Entwicklung des Kindes zu haben, wenn eine reine Gestagen-Methode sechs Wochen postpartum zur Anwendung kommt. Reine Gestagen-Methoden haben anscheinend keinen Einfluss auf die Quantität bzw. die Qualität der Muttermilch. In seltenen Fällen ist über Gebärmutterblutungen bei Frauen berichtet worden, die Mirena während der Stillzeit angewendet haben.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen beobachtet.

Nebenwirkungen

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

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (treten bei mehr als 10 % der Anwenderinnen auf) gehören Uterusblutungen und vaginale Blutungen inclusive Spotting, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe und benigne Ovarialzysten.

Bei fertilen Frauen sinkt die durchschnittliche Anzahl der Tage/Monate, an denen Spotting 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.

In Kombination mit einer Östrogen-Substitutionstherapie hatten die meisten peri- und postmenopausalen Mirena-Anwenderinnen Spotting und irreguläre Blutungen während der ersten Behandlungsmonate. Danach nahmen Blutungen und Spotting ab und ca. 40% der Anwenderinnen haben während der letzten 3 Monate des ersten Anwendungsjahres keine Blutungen mehr. Blutungsstörungen waren bei perimenopausalen Frauen im Vergleich zu postmenopausalen Frauen häufiger.

Die Häufigkeit benigner Ovarialzysten hängt von der verwendeten Diagnosemethode ab; im Rahmen klinischer Studien wurden vergrößerte Follikel bei 12% der Mirena-Anwenderinnen festgestellt. Die meisten Follikel sind asymptomatisch und verschwinden innerhalb von 3 Monaten.

Die untenstehende Tabelle listet Nebenwirkungen nach dem MedDRA SOCs auf. Die Häufigkeiten ergeben sich aus Daten von klinischen Studien.

Organsysteme	Häufig ≥1/100 <1/10	Gelegentlich ≥1/1000 <1/100	Selten ≥1/10000 <1/1000
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung Nervosität verringerte Libido	Stimmungsschwankungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen Nausea	Abdominale Blähungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie Hirsutismus Pruritus Ekzeme	Hautausschlag Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Becken Dysmenorrhoe Scheidenausfluss Vulvovaginitis Brustspannen Brustschmerzen Expulsion des Intrauterin-pessars	Entzündungen im Beckenbereich Endometritis Zervizitis/ Papanicolaou-Abstrich normal, Klasse II	Uterusperforation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		

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

Im Fall einer Schwangerschaft mit Mirena in situ, ist das relative Risiko einer ektopischen Schwangerschaft erhöht. Weiters wurde über Fälle von Brustkrebs berichtet (die Häufigkeit ist unbekannt).

Überdosierung Nicht zutreffend.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plastik IUP mit Progesteron

ATC Code: G02BA03

Levonorgestrel ist ein in verschiedener Weise eingesetztes Gestagen. Es wird als Gestagenkomponente oraler Kontrazeptiva, in der Östrogen-Substitutionstherapie, als einziger 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.

Studien zur kontrazeptiven Wirkung von Mirena wurden meist im Vergleich zu verschiedenen Kupfer-Intrauterinpressaren durchgeführt. Bis jetzt berücksichtigten diese Studien 13.000 Frauen-Jahre mit einer durchschnittlichen Schwangerschaftsrate von 0,16 pro 100 Frauen-Jahre Mirena-Anwendung.

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 im 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. Die Funktion der Ovarien und die Estradiolspiegel bleiben unbeeinflusst, sogar wenn Frauen unter Mirena amenorrhöisch werden.

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

Mirena verhindert eine Endometriumshyperplasie während einer kontinuierlichen Östrogen-Substitutionstherapie gleich gut, unabhängig von der Applikationsart der Östrogene. Endometriumshyperplasien. (Unter einer Östrogenmonotherapie beträgt die beobachtete Hyperplasierate 20% auf). In klinischen Studien an 201 perimenopausalen und 259 postmenopausalen Mirena-Anwenderinnen wurde kein einziger Fall von einer Endometriumshyperplasie in der Gruppe der postmenopausalen Frauen während einer Beobachtungsdauer von bis zu 5 Jahren berichtet.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Insertion von Mirena wird Levonorgestrel in einer Menge von 20 µg in 24 Stunden in das Cavum uteri freigesetzt. Das führt zu einer stabilen Plasmakonzentration von Levonorgestrel, welche nach den ersten Wochen der Insertion eine Konzentration von 0,4 – 0,6 nmol/l (150 – 200 pg/ml) bei Frauen im fertilen Alter ergibt und ca. 1 nmol/l (300 pg/ml) bei Frauen unter einer Östrogen-Substitutionstherapie. Nach einer Liegedauer von 12 Monaten wurden bei jungen Frauen Levonorgestrel-Konzentrationen von 180 ±66 pg/ml, nach 24 Monaten 192 ±140 pg/ml und nach 60 Monaten 159 ±60 pg/ml im Plasma gemessen.

Bei postmenopausalen Anwenderinnen betragen die Levonorgestrel-Konzentrationen 276 (+/-119) pg/ml bzw. 196 (+/-87) pg/ml und 152 (+/-43) pg/ml. Aufgrund der niedrigen Wirkstoffspiegel im Plasma ist die systemische Wirkung des Gestagens minimal.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levonorgestrel selbst wurden in umfangreichen Studien untersucht und publiziert. Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 90%. Levonorgestrel ist an Serumalbumin und an Sex-Hormon-Binding-Globulin (SHBG) gebunden. Die relative Verteilung (freies, Albumin-, SHBG-gebundenes) hängt von der SHBG-Konzentration im Serum ab. Nur ungefähr 2,5% der im gesamten Serum gemessenen Wirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor, 47,5% sind an SHBG und 50% an Albumin gebunden. Levonorgestrel hat ein mittleres Ver-

teilungsvolumen von ca. 137 l, die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt ca. 5,7 l/h. Die terminale Halbwertszeit von Levonorgestrel im Serum beträgt nach einmaliger Verabreichung 14 – 20 Stunden. Levonorgestrel wird in Form von Metaboliten zu ungefähr gleichen Teilen mit dem Harn und mit den Faeces ausgeschieden. Die Metaboliten haben nur schwache oder keine pharmakologische Wirkung. Der Hauptmetabolit im Urin ist Tetrahydronorgestrel, er entspricht ungefähr 10% der im Harn gemessenen Radioaktivität nach der Verabreichung von markiertem Levonorgestrel. Ca. 0,1% der maternalen Levonorgestrel-Dosis kann über die Muttermilch ausgeschieden werden.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität, Genotoxizität und karzinogenem Potential von Levonorgestrel ergaben keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung des Menschen.

Levonorgestrel ist ein etabliertes Gestagen mit anti-östrogener Wirkung. Die Unbedenklichkeit nach systemischer Verabreichung ist gut dokumentiert. Eine Studie an Affen, denen intrauterin ein Levonorgestrel-freisetzendes Hormonreservoir über die Dauer von 12 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 Unbedenklichkeit der Elastomerkomponenten des Hormonreservoirs, 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, Meerschweinchen und Kaninchen bzw. auf In-vitro-Verfahren haben keine Biokompatibilität gezeigt.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Sonstige Bestandteile

Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid.

Inkompatibilitäten Keine bekannt.

Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Besondere Lagerungshinweise

Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Das System mit Zubehör ist in einem versiegelten sterilen TYVEK Beutel verpackt.

Neuer Insert: Das Produkt ist in einer thermogeformten Blisterpackung mit abziehbarem Deckel einzelverpackt.

Packungsgrößen: 1 Stück

Hinweise für die Handhabung

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

Zulassungsinhaber: Bayer Austria, Wien.

Zulassungsnummer: 1-21529

Zulassung / Verlängerung:

1. Juli 1996 / 26. Februar 2001.

Stand der Information: Mai 2007.

Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 1 ST * (EKO: N) [204.80]