



Katharina Micada
Patientinnen-Initiative
Risiko Hormonspirale
Hobrechtstr. 23
12047 Berlin

ABTEILUNG Zulassung 2

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.09.2017

Mirena systemische Exposition etc

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 27.03.2017

Sehr geehrte Frau Micada,

Ihre Fragen im am 22.3.2017 bei uns eingegangenen Schreiben sowie Ihre Email vom 16.06.2017 möchten wir wie folgt beantworten:

1. Wie beweist der Hersteller, dass die Serumkonzentrationen in der Hormonspirale niedriger seien als bei anderen etablierten LNG-Anwendungen?

Antwort BfArM:

Im Rahmen der Verlängerung der Zulassung von Mirena, Zulassungsnr. 30495.00.00, wurde die Fachinformation Mirena einschließlich des Abschnitts 5.2 *Pharmakokinetische Angaben* überarbeitet. Die geänderte Fassung enthält nicht mehr den Satz, dass die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel (LNG) bei Anwenderinnen von Mirena niedriger sind als bei anderen etablierten Anwendungen von LNG.

Eine Fachinformation sollte nach heutigen Standards Angaben zu den pharmakokinetischen Parametern des jeweiligen Arzneimittels, aber im Allgemeinen keine Vergleiche zu anderen Arzneimitteln enthalten.

Zudem war die Angabe "andere etablierte Anwendungen von Levonorgestrel" in früheren Fassungen der Fachinformation von Mirena aus heutiger Sicht zu unbestimmt. Seit der Zulassung von Mirena hat sich zudem das Spektrum der verfügbaren LNG-haltigen Arzneimittel zur Kontrazeption verändert. Beispielsweise sind LNG-haltige Implantate wie Norplant oder Jadelle in Deutschland heute nicht mehr verfügbar. Zudem gibt es inzwischen zwei neuere LNG-haltige Intrauterinpressare, Jaydess und Kyleena, die geringere Freisetzungsraten von LNG als Mirena aufweisen und dementsprechend zu niedrigeren Serumspiegeln von LNG führen, wie auch in Ihrem Schreiben erwähnt.

Die geänderte Fassung der Fachinformation von Mirena (letzter Stand April 2017) steht inzwischen z.B. in PharmNet.Bund der Öffentlichkeit zur Verfügung(<https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>).

In Ihrem Schreiben diskutieren Sie nochmals Serumspiegel von LNG bei Anwenderinnen von Tabletten zu 30 µg LNG und bei Anwenderinnen von Mirena. Dazu möchten wir folgende Anmerkungen machen:

Sie nennen auf Basis der Referenz Weiner et al. (Contraception 1976; 14: 563-570) eine mittlere Serumkonzentration von LNG im steady state von 250 pg/ml nach 3-4-tägiger Einnahme von Tabletten zu 30 µg LNG. Wie schon in unserem vorigen Schreiben vom 20.12.2016 erwähnt, wurden in dieser Studie Serumkonzentrationen von LNG lediglich einmal täglich 12 Stunden nach Einnahme von LNG, also in der Mitte des Dosierungsintervalls, gemessen. Es handelt sich somit nicht um die mittlere Serumkonzentration im steady state.

Für Mirena nennen Sie in Ihrem Schreiben eine mittlere Serumkonzentration im steady state nach 24 Tagen von 342 pg/ml auf Basis der Referenz Apter D et al. (Fertil Steril 2014; 101: 1656-1662). Tatsächlich handelt es sich nach dieser Publikation bei dem Wert von 342 pg/ml um eine 14 Tage nach Einlage von Mirena beobachtete maximale Serumkonzentration von LNG.

Aus unserer Sicht kann die systemische Exposition gegen LNG bei Anwenderinnen von Tabletten zu 30 µg LNG und Anwenderinnen von Mirena auf Basis dieser unterschiedlichen pharmakokinetischen Parameter nicht angemessen verglichen werden.

Wünschenswert für einen Vergleich der systemischen Exposition wären z.B. Daten zur Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im steady state bei Anwenderinnen von Tabletten zu 30 µg LNG. Diese Werte sollten dann mit den entsprechenden AUC-Werten von Mirena im Verlauf des 5-jährigen Anwendungszeitraums verglichen werden. Angaben zu mittleren Serumspiegeln von LNG in einem Dosierungsintervall im steady state oder zur AUC bei Anwenderinnen von Tabletten zu 30 µg LNG stehen aber in der publizierten Literatur nach unseren Recherchen nicht zur Verfügung.

2. Warum beginnt die Nennung der Serumkonzentration in der Fachinformation zur Hormonspirale Mirena erst bei 6 Monaten nach Einlage? Was sagt der Hersteller über die Werte davor?

Antwort BfArM:

Die im Rahmen der Verlängerung der Zulassung geänderte Fachinformation enthält detailliertere Angaben zur Resorption von LNG bei Anwenderinnen von Mirena. Dazu gehört auch das Erreichen einer maximalen LNG-Serumkonzentration von 414 pg/ml innerhalb von 2 Wochen nach Einsetzen von Mirena.

3. Gibt es in der Datenbank des BfArM Meldungen über unter der Hormonspirale gestillte Säuglinge?

Antwort BfArM:

In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM findet sich eine Verdachtsmeldung über einen Säugling, dessen Mutter zur Zeit des Stillens Mirena anwendete (siehe angehängten Fallbericht DE-BFARM-15319776). Der Sender der Fallmeldung schließt einen Zusammenhang

zwischen der Mirena-Anwendung der Mutter während der Stillzeit und den Nebenwirkungen des Säuglings aus.

4. An der erwähnten Studie aus Finnland von 1982 nahmen 10 stillende Frauen teil. Entspricht das eigentlich noch den aktuellen Standards?

Antwort BfArM:

In der Regel werden zu einem bestimmten Arzneistoff keine klinischen Studien an stillenden Frauen, noch weniger solche mit größeren Probandenzahlen, durchgeführt. Generell existieren somit keine oder nur eine begrenzte Anzahl von pharmakokinetischen Daten von stillenden Müttern und Säuglingen. Pharmakokinetische bzw. Laktationsstudien, die nur die Expositionen messen, sind generell nicht mit einem die Sicherheit des Arzneistoffes betreffenden Endpunkt verbunden. Die Anzahl der Probanden ist entsprechend geringer. Kleine Probandenzahlen von 5 – 10 pro Gruppe werden bei Laktationsstudien, die nur die Expositionen messen, als ausreichend angesehen. Die Studien sollten nach den aktuell gültigen Leitlinien durchgeführt und die Daten entsprechend in der Fachinformation in den betreffenden Abschnitten (CHMP: "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling") beschrieben werden.

5. Das Thema Stillzeit mit Hormonspirale und eventuelle negative Auswirkungen auf den Säugling sollte unbedingt in das Signalverfahren aufgenommen werden.

Antwort BfArM:

Für das bereits laufende Signalverfahren zu den fünf "psychiatrischen Nebenwirkungen" (anxiety, panic attacks, mood changes, sleep disorders and restlessness) können weitere Aspekte aus formalen Gründen nicht berücksichtigt werden. Das BfArM wird aber die verfügbare Evidenz zum Thema "Stillzeit mit Hormonspirale und eventuelle negative Auswirkungen auf den Säugling" prüfen und bei hinreichenden Anhaltspunkten für ein Signal ein entsprechendes Signalverfahren starten. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf unsere Antworten zu den Fragen 3 und 4.

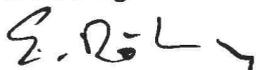
6. „Nervosität, Libidoverlust und Gewichtszunahme“ gehören auch in die Nebenwirkungsliste des deutschsprachigen Beipackzettels zur Hormonspirale Mirena.

Antwort BfArM:

Die Aufnahme der genannten Nebenwirkungen in die Produktinformation von Mirena wird derzeit im BfArM vorangetrieben. Eine diesbezügliche Stellungnahme wurde vom Zulassungsinhaber angefordert.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



PD Dr. Elke Röhrdanz

Anfragenbeauftragte Abteilung Zulassung 2