Mirena

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirena 20 microgram / 24 uur, afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik (IUS)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: levonorgestrel 52 mg. De gemiddelde *in vivo* afgiftesnelheid gedurende het eerste jaar is 20 microgram / 24 uur.
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Levonorgestrel afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik (IUS).
Het product bestaat uit een witte of nagenoeg witte geneesmiddelkern, die omhuld is met een half doorzichtig membraan en die gemonteerd is op de verticale stam van een T-lichaam. Het witte T-lichaam heeft een oogje aan het ene eind van de verticale stam en twee horizontale armpjes aan het andere eind. De bruine draadjes om het IUS te verwijderen zijn aan het oogje bevestigd. Het T-lichaam van Mirena bevat bariumsulfaat, waardoor Mirena zichtbaar is bij röntgenonderzoek. De verticale stam zit in de inbrengbuis op de tip van de applicator. Het IUS en de applicator zijn wezenlijk vrij van zichtbare onzuiverheden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie
Idiopathische menorragie
Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutietherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
Mirena wordt in de baarmoederholte ingebracht. Het systeem is gedurende 8 jaar doeltreffend in de indicatie contraceptie en gedurende 5 jaar in de indicaties idiopathische menorragie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutietherapie.
Bij vrouwen onder hormonale substitutietherapie kan Mirena gebruikt worden in combinatie met perorale of transdermale oestrogeenpreparaten zonder progestagenen.
Voor meer informatie over het verwijderen/vervangen zie rubriek “Verwijderen/vervangen”.

Insertie en verwijderen/vervangen
Mirena wordt geleverd in een steriele verpakking die voor het inbrengen niet mag geopend worden. Het blootgesteld product moet onder aseptische omstandigheden behandeld worden. Indien de sluiting van de steriele verpakking verbroken is, moet het IUS afgevoerd worden.
In de verpakking van Mirena wordt een herinneringskaart voor de patiënt meegeleverd. Vul deze herinneringskaart in en geef deze na de insertie mee aan de patiënt.
Insertie
Het verdient sterke aanbeveling dat Mirena enkel wordt ingebracht door zorgverleners die vertrouwd zijn met het inbrengen van Mirena of die voldoende training voor het inbrengen van Mirena hebben genoten.
Vóór het inbrengen moet de patiënt zorgvuldig zijn onderzocht om eventuele contra-indicaties voor het inbrengen van een IUS te detecteren. Sluit zwangerschap uit vóór het inbrengen. Overweeg de mogelijkheid van ovulatie en bevruchting voordat u dit product gebruikt. Mirena is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptiemiddel (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder ‘Medisch onderzoek/consultatie’).

Tabel 1: Wanneer Mirena inbrengen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Starten met Mirena	- Mirena moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Mirena vanaf het inbrengen bescherming tegen zwangerschap en is er geen aanvullende anticonceptie nodig. - Als inbrenging binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Mirena worden ingebracht op elk moment tijdens de menstruatiecyclus, op voorwaarde dat de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande conceptie kan uitsluiten. In dit geval is de onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet betrouwbaar gegarandeerd. Daarom moet een barrièremethode worden gebruikt of moet de patiënte zich de volgende 7 dagen onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap om zwangerschap te voorkomen.
Postpartum insertie na volledige involutie van de baarmoeder	In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Mirena): Postpartum-inserties moeten worden uitgesteld tot de baarmoeder volledig is geïnvolueerd, maar mogen niet eerder dan 6 weken na de bevalling worden uitgevoerd. Als de involutie aanzienlijk is vertraagd, overweeg dan om te wachten tot 12 weken na de bevalling.
Insertie na abortus in het eerste trimester	Mirena kan direct na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Mirena vervangen	Mirena kan op elk moment in de menstruatiecyclus worden vervangen door een nieuw systeem. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Overstappen van een andere anticonceptiemethode (bijv. gecombineerde hormonale anticonceptiva, implantaat)	- Mirena kan direct worden ingebracht als redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is. - Noodzaak van aanvullende anticonceptie: als het meer dan 7 dagen geleden is dat de menstruatie begon, moet de vrouw gedurende de 7 dagen volgend op de insertie afzien van vaginale geslachtsgemeenschap of aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken.

Directe postpartumplaatsing (IPPI):
Het wordt over het algemeen aanbevolen om postpartumplaatsingen niet eerder dan 6 weken na de bevalling uit te voeren. Directe postpartumplaatsing (plaatsing onmiddellijk na het verwijderen van de placenta) mag alleen worden aangeboden in gevallen waarin dit deel uitmaakt van lokaal geaccepteerde klinische praktijk, na een individuele beoordeling van baten en risico's, en moet worden uitgevoerd door medische zorgverleners die getraind en ervaren zijn in IPPI.
Indien van toepassing, moeten vrouwen prenataal worden geïnformeerd over de beschikbaarheid van directe postpartumplaatsing, indien van toepassing, en geïnformeerd worden dat dit een verhoogd risico op expulsie met zich meebrengt (zie rubriek 4.4 Expulsie), wat onopgemerkt kan blijven. Als onderdeel van de voorlichting - moeten vrouwen worden geadviseerd over de noodzaak van zelfonderzoek na 6-8 weken en over alternatieve anticonceptiemethoden om een geïnformeerde beslissing te waarborgen.

OPMERKING: De bij Mirena geleverde inserter is niet geschikt voor onmiddellijke postpartumplaatsing. Het gebruik van de inserter voor IPPI vergroot de kans op verkeerde plaatsing en expulsie. Voor onmiddellijke postpartumplaatsing moet Mirena uit de inserter worden verwijderd door eerst het IUS in te laden en vervolgens uit de inserter vrij te geven, en in te brengen volgens de gebruikelijke praktijk. Raadpleeg afbeelding 2 en afbeelding 7 van de inbrenginstructies voor het laden en vrijgeven van Mirena uit de inserter.

Belangrijke informatie om te overwegen tijdens of na het inbrengen
In het geval van een moeilijk inbrengen en/of bij pijn of bloeding tijdens of na het inbrengen, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke perforatie en moeten er geschikte maatregelen worden genomen, zoals een lichamelijk onderzoek en een echografie.
Na de insertie moeten vrouwen na 4 tot 12 weken opnieuw worden onderzocht om de verwijderingsdraden te controleren en ervoor te zorgen dat het IUS in de juiste positie zit. Lichamelijk onderzoek alleen (inclusief het nakijken van de draden) kan onvoldoende zijn om een partiële perforatie uit te sluiten. In dat geval kan echografie worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Wanneer Mirena gebruikt wordt voor endometriumbescherming in een oestrogeen-substitutietherapie kan het om het even wanneer worden ingebracht bij vrouwen in amenorroe, ofwel tijdens de laatste dagen van de menstruatie of de dervingbloeding.
Verwijderen/vervangen
Anticonceptie: Het systeem moet na 8 jaar verwijderd of vervangen worden.
Voortzetten van anticonceptie na het verwijderen

- Als de gebruikster dezelfde methode wil blijven gebruiken, kan direct na verwijdering een nieuw systeem worden ingebracht.
- Als de gebruikster niet dezelfde methode wil blijven gebruiken maar zwangerschap niet gewenst is, moet het verwijderen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebeuren binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie mits de vrouw een regelmatige menstruatie heeft. Als het systeem wordt verwijderd op een ander tijdstip gedurende de cyclus of als de vrouw geen regelmatige menstruaties heeft en de vrouw in de voorafgaande week geslachtsgemeenschap heeft gehad, bestaat er een kans op zwangerschap. Om continue anticonceptie te waarborgen, moet een barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condooms) vanaf ten minste 7 dagen vóór de verwijdering. Na verwijdering moet de nieuwe anticonceptiemethode onmiddellijk worden gestart (volg de instructies voor het gebruik van de nieuwe anticonceptiemethode).

Idiopathische menorragie: Het systeem moet worden verwijderd of vervangen wanneer de symptomen van idiopathische menorragie terugkeren. Indien de symptomen na 5 jaar gebruik nog niet zijn teruggekeerd, kan overwogen worden om het systeem langer te gebruiken. Verwijder of vervang het systeem na uiterlijk 8 jaar.
Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutietherapie: Het systeem moet na ten laatste 5 jaar verwijderd of vervangen worden.
Mirena wordt verwijderd door voorzichtig met een forceps aan de draadjes te trekken. Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Mirena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken. Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje gecontroleerd worden om na te gaan of het intact is en of het in zijn geheel is verwijderd. Bij lastig verwijderen is in enkele gevallen gemeld dat de hormooncylinder over de horizontale armen gleed, zodat de armen in de cylinder verborgen werden. Een dergelijke situatie vereist geen verder ingrijpen als Mirena verder compleet is. De verdikkingen aan het uiteinde van de armen voorkomen normaal gesproken dat de cylinder helemaal loslaat van de T-vorm. Als de draadjes niet zichtbaar zijn, bepaal dan de locatie van het systeem via echografie of een andere methode. Indien het systeem zich in het cavum uteri bevindt, kan het worden verwijderd met een smalle forceps. Hierbij kan dilatatie van het cervixkanaal of een andere chirurgische ingreep nodig zijn.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante aanwijzing voor het gebruik van Mirena vóór de menarche.

Geriatrische patiënten
Mirena werd niet onderzocht bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Mirena is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een acute leverziekte of een levertumor (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Mirena werd niet onderzocht bij vrouwen met een nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap of vermoeden van zwangerschap;
- Progestageengevoelige tumoren, bv. borstkanker;
- Bestaande of recidiverende ontsteking in het bekken;
- Cervicitis
- Infectie van de lagere genitale tractus;
- Postpartum endometritis;
- Abortus met een infectie in de afgelopen 3 maanden;
- Aandoeningen die tot een verhoogde gevoeligheid voor infectie leiden, waaronder gevorderde immunosuppressie;
- Cervixdysplasie;
- Maligne tumor van cervix of uterus;
- Niet-gediagnosticeerde abnormale uteriene bloeding;
- Congenitale of verworven uterusanomalie, waaronder uterusmyomen als ze het cavum uteri vervormen;
- Acute leverziekten of levertumor;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik van Mirena in combinatie met een oestrogeen voor hormoonsubstitutietherapie
Indien Mirena gebruikt wordt in combinatie met een oestrogeen voor hormoonsubstitutietherapie, geldt bovendien de veiligheidsinformatie van het oestrogeen, en moet deze ook gevolgd worden.
Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is of voor het eerst optreedt, kan Mirena onder zorgvuldige controle van een specialist worden toegepast of moet verwijdering van het systeem worden overwogen:

- migraine, focale migraine met asymmetrisch gezichtsverlies of andere symptomen die wijzen op een voorbijgaand cerebraal insult,
- uitzonderlijk hevige hoofdpijn,
- geelzucht,
- aanzienlijke toename van de bloeddruk,
- ernstige arteriële aandoeningen zoals beroerte of myocardinfarct.
- acute veneuze trombo-embolie

Mirena kan met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij vrouwen met een congenitale hartafwijking of met een klepaandoening en dus met een risico van infectieuze endocarditis.
Lage dosissen levonorgestrel kunnen de glucosetolerantie aantasten; de glykemie van diabetische gebruiksters van Mirena dient dan ook opgevolgd te worden. Over het algemeen is er echter geen noodzaak tot aanpassen van het therapeutische regime bij diabetespatiënten die Mirena gebruiken.
Onregelmatige bloedingen kunnen bepaalde symptomen en tekenen van endometriumpoliepen of kanker maskeren, en in deze gevallen dienen diagnostische maatregelen overwogen.
Mirena is niet de eerste keuzemethode voor voor post-menopauzale vrouwen met gevorderde baarmoederatrofie.

1. Medisch onderzoek/consultatie

Voor het inbrengen, moet de vrouw worden ingelicht over de doeltreffendheid, de risico's, met inbegrip van de tekenen en symptomen van deze risico's zoals beschreven in de bijsluiter voor de gebruiker, en de bijwerkingen van Mirena. Er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd met inbegrip van het bekken en de borsten. Een cervixuitstrijk moet plaatsvinden volgens noodzaak, naar het oordeel van de arts. Zwangerschap en seksueel overdraagbare aandoeningen moeten worden uitgesloten en genitale infecties dienen doeltreffend te worden behandeld. De ligging van de uterus en de grootte van het cavum uteri moeten worden bepaald. Het is hier van bijzonder belang Mirena tegen de fundus te plaatsen ten einde het endometrium gelijkmatig aan het progestageen bloot te stellen, expulsie te voorkomen en de doeltreffendheid te vergroten. Daarom dienen de instructies voor het inbrengen uiterst nauwkeurig te worden gevolgd. Omdat de inbrengtechniek verschillend is van andere intra-uteriene devices, moet bijzondere aandacht gegeven worden aan het oefenen in de juiste inbrengtechniek.
De invoerinstructies en de inserter die bij Mirena worden geleverd, zijn niet van toepassing voor onmiddellijke postpartuminsertie (zie rubriek 4.2).

Inbrengen en verwijderen kan gepaard gaan met wat pijn en bloedverlies. De ingreep kan als gevolg van een vasovagale reactie aanleiding geven tot flauwvallen of bij epileptische patiënten tot een epilepsie-aanval.
De vrouw moet 4 tot 12 weken na het inbrengen opnieuw onderzocht worden. Vaginaal echo-onderzoek kan worden overwogen om de juiste positie van het systeem te bepalen. Indien Mirena niet in de baarmoederholte kan worden gelokaliseerd, moet uitdrijving of volledige perforatie worden overwogen (zie paragraaf "perforatie" hieronder) en kan röntgenfoto worden gebruikt. Daarna moet een heronderzoek eenmaal per jaar worden uitgevoerd of vaker indien klinisch geïndiceerd.

Mirena is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptivum.
Omdat onregelmatige bloeding/spotting vaak optreedt tijdens de eerste behandelingsmaanden, verdient het aanbeveling een endometriumpathologie uit te sluiten alvorens Mirena in te brengen.
Perforatie
Perforatie of penetratie van het corpus uteri of van de cervix met een intra-uterien anticonceptivum kan optreden; meestal gebeurt dit tijdens het inbrengen, ofschoon dit mogelijk pas enige tijd later kan worden ontdekt. De doeltreffendheid van Mirena kan dan verminderd zijn. In sommige gevallen kan het apparaat zich buiten de baarmoederholte bevinden. Een operatie kan vereist zijn.
In een grote prospectieve, vergelijkende, niet-interventionele cohortstudie met IUD-gebruiksters (N = 61.448 vrouwen) met een observatieperiode van 1 jaar, bedroeg de incidentie van perforatie 1,3 (95% BI: 1,1 – 1,6) per 1.000 inserties in het totale studiecohort; 1,4 (95% BI: 1,1 – 1,8) per 1.000 inserties in het Mirenacohort en 1,1 (95% BI: 0,7 – 1,6) per 1.000 inserties in het cohort met de koper-IUD.
De studie toonde aan dat zowel het geven van borstvoeding ten tijde van de insertie, als insertie binnen 36 weken na de bevalling gepaard gingen met een hoger risico op perforatie (zie tabel 2). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat werd ingebracht.
Tabel 2: Incidentie van perforatie per 1.000 inserties in het totale studiecohort, waargenomen over 1 jaar, gestratificeerd naar borstvoeding en tijd die bij insertie verstreken is na de bevalling (primipara/multipara)

	Borstvoeding ten tijde van insertie	Geen borstvoeding ten tijde van insertie
Insertie ≤ 36 weken na de bevalling	5,6 (95% BI 3,9-7,9; n=6.047 inserties)	1,7 (95% BI 0,8-3,1; n=5.927 inserties)
Insertie > 36 weken na de bevalling	1,6 (95% BI 0,0-9,1; n=608 inserties)	0,7 (95% BI 0,5-1,1; n=41.910 inserties)

Bij uitbreiding van de observatieperiode naar 5 jaar in een subgroep van deze studie (n = 39.009 vrouwen die Mirena of een koperspiraaltje gebruikten, 73% van deze vrouwen had informatie beschikbaar gedurende de volledige follow-up periode van 5 jaar), bedroeg de incidentie van perforaties die op enig moment tijdens de gehele periode van 5 jaar werden opgespoord 2,0 (95% BI: 1,6 – 2,5) per 1.000 inserties. Het geven van borstvoeding ten tijde van de insertie, en insertie tot 36 weken na de bevalling werden ook in de subgroep, die gedurende 5 jaar werd gevolgd, als risicofactoren bevestigd.
Het risico op perforatie kan verhoogd zijn bij vrouwen met een gefixeerde retroversie van de uterus.
Heronderzoek na de insertie dient te gebeuren volgens de richtlijnen die hierboven beschreven worden onder "Medisch onderzoek/consultatie", inclusief de overweging om vaginaal echografisch onderzoek uit te voeren om de juiste positie van het systeem vast te stellen 4 tot 12 weken daarna,

wat kan worden aangepast indien klinisch geïndiceerd bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.
Verdwenen draadjes
Als de verwijderdraadjes bij de controleonderzoeken niet zichtbaar zijn ter hoogte van de cervix, moet een zwangerschap worden uitgesloten. Het is mogelijk dat de draadjes in de uterus of in het baarmoederhalskanaal werden opgetrokken en dat ze tijdens de volgende menstruatie opnieuw verschijnen. Als een zwangerschap werd uitgesloten, kunnen de draadjes gewoonlijk worden gelokaliseerd door voorzichtige exploratie met een geschikt instrument. Als ze niet kunnen gevonden worden, moet aan de mogelijkheid van uitstoting of perforatie worden gedacht. Met behulp van een vaginale echo kan de juiste positie van het systeem worden vastgesteld. Als echografisch onderzoek niet beschikbaar is of geen resultaat oplevert, kan een röntgenonderzoek worden gedaan om Mirena te lokaliseren.

Indien de vrouw het gebruik van Mirena, die voordien geplaatst was voor anticonceptie, voortzet, dient endometriumpathologie te worden uitgesloten voor het geval bloedingstoornissen optreden na de aanvang van de oestrogeen-substitutietherapie.
Indien bloedingsonregelmatigheden optreden tijdens een voortgezet gebruik, dienen eveneens gepaste diagnostische maatregelen genomen.

2. Onregelmatig bloedverlies/amenorroe

Bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd ontwikkelen zich progressief onregelmatig bloedverlies en amenorroe bij respectievelijk 57% en 16% van de vrouwen. Op het einde van het 8e jaar van gebruik van Mirena vertoont 26% van de vrouwen onregelmatig bloedverlies en 34% amenorroe. De mogelijkheid van zwangerschap moet worden overwogen indien de menstruatie niet binnen de 6 weken na het begin van de vorige menstruatie optreedt. Een herhaalde zwangerschaptest is niet nodig bij amenorreïsche vrouwen tenzij er andere tekenen zijn van zwangerschap.
Wanneer Mirena gebruikt wordt in combinatie met een continue oestrogeen-substitutietherapie vallen de bloedingen bij de meerderheid van de vrouwen gedurende het eerste jaar progressief weg.

3. Ontsteking in het bekken

De inbrengbuis draagt ertoe bij dat contaminatie van Mirena met micro-organismen wordt voorkomen tijdens het inbrengen en het inbrengsysteem is ontworpen om het risico van infecties zo laag mogelijk te houden. Bij gebruiksters van koper-IUD's treedt de hoogste frequentie van bekkeninfecties op gedurende de eerste maand na inbrengen en neemt daarna af. Bekende risicofactoren voor onstekingen in het bekken zijn het hebben van meerdere seksuele partners. Een ontsteking in het bekken kan ernstige gevolgen hebben en kan de vruchtbaarheid aantasten en het risico van ectoptische zwangerschap vergroten.
Zoals bij andere gynaecologische of chirurgische procedures kan een ernstige infectie of sepsis (waaronder sepsis met groep A-streptokokken) optreden na inbrengen van een IUD, maar dat gebeurt uitermate zelden.
Als de vrouw last heeft van recidiverende endometritis of ontstekingen in het bekken of als een acute infectie ernstig is of niet binnen enkele dagen op een behandeling reageert, moet Mirena worden verwijderd.
Zelfs bij geringe symptomen die wijzen op infecties, verdient het aanbeveling bacteriologische onderzoeken uit te voeren en de patiënte onder controle te houden.

4. Expulsie

In klinische onderzoeken met Mirena bij de indicatie anticonceptie was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Bloedingen en pijn kunnen symptomen van gedeeltelijke of volledige expulsie van Mirena zijn. Het systeem kan echter ook uit de baarmoederholte zijn uitgestoten zonder dat de vrouw dit merkt, wat kan leiden tot ongewenste zwangerschap. Aangezien Mirena de menstruele bloeding doet afnemen, kan toename van de bloedingen een aanwijzing zijn van expulsie.
Het risico op expulsie is verhoogd bij

- Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies (waaronder vrouwen die Mirena gebruiken voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies)
- Vrouwen met een BMI die hoger is dan normaal ten tijde van de insertie; dit risico neemt geleidelijk toe met een toenemende BMI.
- Vrouwen met directe postpartuminsertie (beschikbare literatuur schat het percentage expulsie op tussen 10% en 44%, zie rubriek 4.8).

Vrouwen moeten worden geadviseerd over mogelijke tekenen van expulsie en over hoe de draadjes van Mirena te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van Mirena is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Mirena doen afnemen.

Een partieel uitgestoten Mirena, moet worden verwijderd. Op het moment van verwijderen kan een nieuw systeem worden ingebracht, mits zwangerschap is uitgesloten.

5. Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft aangetoond dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) is om borstkanker te diagnosticeren bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva (COAC) gebruiken, hoofdzakelijk bij gebruik van preparaten met oestrogeen en progestageen. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van COAC-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Het risico om borstkanker te diagnosticeren bij gebruiksters van anticonceptiepillen met alleen een progestageen is mogelijk van dezelfde grootteorde als dat met COAC.
Een aantal observationele onderzoeken heeft het risico onderzocht om gediagnosticeerd te worden met borstkanker bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS, meestal in vergelijking met het risico bij individuen die geen hormonale anticonceptie gebruikten of bij degenen die geen levonorgestrel-IUS gebruikten. Terwijl sommige van deze onderzoeken een iets verhoogd relatief risico bij gebruikers van het levonorgestrel-IUS hebben gesuggereerd, hebben andere dit niet gedaan, en het beschikbare bewijs is over het algemeen minder overtuigend dan voor de combinatie-OAC's.

Risico bij postmenopauzale vrouwen
Het risico op borstkanker is verhoogd bij postmenopauzale vrouwen die een systemische (i.e. orale of transdermale) hormoonsubstitutietherapie (HST) gebruiken. Dit risico is hoger bij een HST die zowel oestrogeen als progestageen bevat dan bij een HST die enkel een oestrogeen bevat. De productinformatie van het oestrogeengedeelte van de behandeling dient eveneens geraadpleegd te worden voor aanvullende informatie.

6. Ectopische zwangerschap

Vrouwen met een anamnese van ectopische zwangerschap, operatie van de eileiders of een infectie van het bekken, hebben een hoger risico van ectopische zwangerschap. De mogelijkheid van een ectopische zwangerschap dient overwogen te worden in geval van lage abdominale pijn in het bijzonder als de menstruatie uitblijft, of als een vrouw in amenorroe begint te bloeden. Het absolute risico op ectopische zwangerschap bij

gebruiksters van Mirena is laag doordat het algemene risico op zwangerschap bij Mirena gebruiksters lager is dan bijvrouwen die geen enkele contraceptie toepassen. In een grote prospectieve, vergelijkende, niet-interventionele cohortstudie met een observatieperiode van 1 jaar, bedroeg het percentage ectopische zwangerschappen met Mirena 0,02%. In klinische studies was de absolute frequentie van ectopische zwangerschap bij Mirena ongeveer 0,1% per jaar, vergeleken met 0,3 – 0,5% per jaar bij vrouwen die geen enkele contraceptie toepassen. Als een vrouw met Mirena in situ zwanger raakt, is de relatieve kans op een ectopische zwangerschap echter verhoogd.

7. Ovariumkysten

Gezien het anticonceptief effect van Mirena hoofdzakelijk berust op het lokaal effect, zijn er gewoonlijk, bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd, ovulatorische cycli met follikelrupturen. Soms is de atresie van de follikel uitgesteld en kan de folliculogenesis verdergaan. Deze vergrote follikels kunnen klinisch niet van ovariumkysten worden onderscheiden. Bij ongeveer 7% van de vrouwen die Mirena gebruiken, werden ovariumkysten als bijwerking gemeld. De meeste van deze follikels zijn asymptomatisch, alhoewel sommige kunnen gepaard gaan met pijn in het bekken of dyspareunie.
In de meeste gevallen verdwijnen de ovariumkysten spontaan na 2 tot 3 maand observatie. Mocht dit niet gebeuren dan worden voortgezette echografische controle en andere diagnostisch/therapeutische maatregelen aanbevolen. Een operatieve ingreep kan zelden vereist zijn.

8. Psychische stoornissen

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun zorgverlener op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

9. Voorzorgen bij het verwijderen

Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Mirena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken (zie rubriek 4.2). Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje gecontroleerd worden om na te gaan of het intact is en of het in zijn geheel is verwijderd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren of remmen, waardoor een hogere of lagere klaring van geslachtshormonen kan optreden.
Stoffen die de klaring van levonorgestrel verhogen, bv.:
Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten.
De invloed van deze geneesmiddelen op de werkzaamheid van Mirena is onbekend, maar gezien het lokale werkingsmechanisme van Mirena wordt aangenomen dat die invloed niet van groot belang is.
Stoffen met variabele effecten op de klaring van levonorgestrel:
Indien gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, kunnen veel hiv-/HVC-proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers de concentratie van het progestageen verhogen of verlagen.
Stoffen die de klaring van levonorgestrel verlagen (enzymremmers),bv.:
Sterke en matig sterke CYP3A4-remmers zoals azolantimycotica (bv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macrolides (bv. clarithromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap

Het gebruik van Mirena tijdens een bestaande zwangerschap of bij vermoeden van zwangerschap is gecontraindiceerd (zie rubriek 4.3).
Als de vrouw zwanger wordt terwijl ze Mirena gebruikt, moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd, omdat elk intra-uterien anticonceptivum dat in situ wordt gelaten, het risico van abortus of vroegtijdige bevalling kan verhogen. Verwijderen van Mirena of exploratie van de uterus kan ook tot spontane abortus leiden. Een ectopische zwangerschap dient te worden uitgesloten. Als de vrouw de zwangerschap wenst voort te zetten en het systeem niet kan worden verwijderd, moet ze worden ingelicht over de risico's en de mogelijke gevolgen van een vroegtijdige geboorte voor het kind. Het verloop van een dergelijke zwangerschap moet nauwgezet worden gevolgd. Men moet de vrouw duidelijk maken dat ze alle symptomen dient te melden die op zwangerschapscomplicatie wijzen, zoals buikkrampen in combinatie met koorts.
Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op viriliserende effecten op een vrouwelijke foetus door de intra-uteriene blootstelling aan levonorgestrel. Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van masculinisatie van de externe genitalia van de vrouwelijke foetus door de lokale blootstelling aan levonorgestrel tijdens zwangerschap met een levonorgestrelhoudend spiraal in situ.

- Borstvoeding

Hoewel levonorgestrel geïdentificeerd werd in moedermelk, zijn de dagelijkse dosis en concentraties in het bloed van levonorgestrel lager bij Mirena dan bij elk ander hormonaal contraceptivum. Ongeveer 0,1% van de levonorgestreldosis wordt getransfereerd naar de zuigeling tijdens de borstvoeding. Het is onwaarschijnlijk dat er met de dosis vrijgegeven uit Mirena een risico voor de zuigeling zal zijn, wanneer Mirena in het cavum uteri ingebracht wordt. Het blijkt dat er geen schadelijke effecten op de groei of de ontwikkeling van de baby optreden wanneer Mirena gebruikt wordt 6 weken post partum. Methoden met progestageen alleen blijken geen invloed te hebben op de hoeveelheid of de kwaliteit van moedermelk. Een bloeding van de uterus is bij vrouwen die Mirena gebruiken tijdens de lactatie zelden gerapporteerd.

- Vruchtbaarheid

Vanaf verwijdering van Mirena keren vrouwen terug naar hun normale vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd om de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na te gaan.

4.8 Bijwerkingen

Na insertie van Mirena ondervindt de meerderheid van de vrouwen veranderingen in het menstrueel bloedingspatroon. Tijdens de eerste 90 dagen na postmenstruele insertie van Mirena, worden verlengde bloedingen bij 22% en onregelmatige bloedingen bij 67% van de vrouwen waargenomen, afnemend tot respectievelijk 3% en 19% op het einde van het eerste gebruiksjaar. Aanvullend wordt amenorroe waargenomen bij 0% en oligomenorroe bij 11% van de vrouwen tijdens de eerste 90 dagen, stijgend tot respectievelijk 16% en 57% op het einde van het eerste gebruiksjaar. Op het einde van het 8e jaar gebruik van Mirena vertoont 3% van de vrouwen langdurig bloedverlies en 10% onregelmatige bloedingen; 34% is in amenorroe en 26% verliest af en toe wat bloed.
Wanneer Mirena gebruikt wordt in combinatie met een continue oestrogeen-substitutietherapie vallen de bloedingen bij de meerderheid van de vrouwen gedurende het eerste jaar progressief weg.
De frequenties van de bijwerkingen gerapporteerd met Mirena worden in onderstaande tabel 3 samengevat. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (≥ 1/1000 tot <1/100), zelden (≥ 1/10000 tot <1/1000) en onbekend. Onderstaande tabel 3 rapporteert de bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn ruwe incidenties van de gebeurtenissen waargenomen in klinische studies in de indicaties anticonceptie en idiopathische menorragie/hevige menstruele bloedingen, met 5091 vrouwen en 12101 vrouwenjaren.
De bijwerkingen in klinische studies in de indicatie bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubtitutietherapie (met 514 vrouwen en 1218,9 vrouwenjaren) werden met gelijkaardige frequenties waargenomen, tenzij anders vermeld in voetnoten.
Tabel 3: bijwerkingen

Systeem/orgaan-klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoelig-heid inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem
Psychische stoornissen		Depressieve stemming/ Depressie, verlaagd libido			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine			
Bloedvataandoeningen		Duizeligheid			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Pijn in abdomen/ bekken	Nausea			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne Hirsutisme	Alopecie Chloasma/ hyper-pigmentatie van de huid	Rash Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn**			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderingen in bloeding inclusief toegenomen en verminderde menstruele bloedingen, spotting, oligomenorroe en amenorroe Vulvovaginitis* Vaginaal verlies*	Infectie van het bovenste genitale systeem Ovarium-kysten Dysmenorroe Borstpijn** Expulsie van het contraceptief intra-uterien systeem (volledig of gedeeltelijk)**	Uterus-perforatie***		
Onderzoeken		Gewichts-toename			Verhoogde bloeddruk

De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde bijwerking en zijn synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven.

* Studies in endometriumbescherming: “Vaak”
** Studies in endometriumbescherming: “Zeer vaak”; Expulsie: “Zeer vaak” (≥ 1/10) wanneer de plaatsing onmiddellijk na de bevalling wordt uitgevoerd. Beschikbare literatuur schat dit bereik tussen 10% en 44%.
*** Deze frequentie is gebaseerd op een grote prospectieve, vergelijkende, niet-interventionele cohortstudie met IUD-gebruiksters waarin werd aangetoond dat borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie binnen maximaal 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren zijn voor perforatie (zie rubriek 4.4). In klinische studies met Mirena waarin vrouwen die borstvoeding gaven niet werden opgenomen, was de frequentie van perforatie ‘zelden’.
Een afzonderlijke studie met 362 vrouwen die Mirena hebben gebruikt voor meer dan 5 jaar liet een consistent bijwerkingenprofiel zien in jaar 6 tot en met 8.
Infecties en parasitaire aandoeningen
Er zijn gevallen van sepsis (waaronder groep A-streptokokkensepsis) gerapporteerd na insertie van een IUD (zie rubriek 4.4).
Zwangerschap, puerperium en perinatale aandoeningen
Wanneer een vrouw zwanger raakt met Mirena in situ, is het relatieve risico op een ectopische zwangerschap verhoogd (zie rubriek 4.4).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Tijdens geslachtsgemeenschap kunnen de verwijderdraadjes door de partner gevoeld worden.
Bij het gebruik van Mirena in de indicatie bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubtitutietherapie, is het risico op borstkanker onbekend. Er zijn gevallen van borstkanker gemeld (frequentie onbekend, zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
De kans op perforaties kan verhoogd zijn bij inserties post partum, bij vrouwen die borstvoeding geven en bij vrouwen met een uterus in retroflexie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
De volgende bijwerkingen werden in verband gebracht met de procedure voor het inbrengen of het verwijderen van Mirena:
Pijn tijdens de procedure, bloeding tijdens de procedure, insertiegerelateerde vasovagale reactie met duizeligheid of syncope. Bij een epileptische

patiënt kan de procedure een aanval bespoedigen.
Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: kunststof IUD met progestageen, ATC-code: G02BA03.
Levonorgestrel is een progestageen met een anti-oestrogene activiteit dat verschillende toepassingen vindt in de gynaecologie: als progestageen bestanddeel van orale anticonceptiva en in hormonale substitutietherapie of alleen voor anticonceptie in orale anticonceptiva met enkel progestageen en in sub-dermale implantaten. Levonorgestrel kan ook toegediend worden in het cavum uteri bij middel van een intra-uterien toedieningssysteem. Dit maakt een zeer lage dagelijkse dosis mogelijk, aangezien het hormoon direct in het doelorgaan wordt vrijgegeven.
In het cavum uteri heeft Mirena hoofdzakelijk lokale progestagene effecten. De hoge levonorgestrelconcentratie in het endometrium inhibeert de endometriumsynthese van oestrogeenreceptoren, hetgeen het endometrium ongevoelig maakt voor circulerend estradiol en leidt tot een sterk anti-proliferatief effect. Tijdens gebruik van Mirena worden morfologische wijzingen van het endometrium en een zwakke lokale vreemd-lichaamreactie waargenomen. De toegenomen viscositeit van de cervicale mucus voorkomt de passage van de spermatozoïden door het cervixkanaal. De lokale omgeving van de uterus en van de tubae verhindert motiliteit en functie van de spermatozoïden, wat bevruchting voorkomt. Bij bepaalde vrouwen wordt de ovulatie geïnhibeerd.
De contraceptieve werkzaamheid van Mirena is bestudeerd in 5 grote klinische studies met 3330 vrouwen die Mirena gebruiken. De contraceptieve werkzaamheid bij gebruik na 5 jaar werd onderzocht in 362 vrouwen in een klinische studie gebruikmakend van Mirena, waarbij 221 vrouwen jaar 8 van de studie volbrachten. Tijdens jaar 6 tot 8 van Mirena-gebruik was de Pearl-index 0,28 [95% BI (0,03; 1,00)]. De anticonceptieve werkzaamheid van Mirena is samengevat in tabel 4.
Tabel 4: Cumulatieve falingsgraad (%) en Pearl-index

Jaar	**Cumulatieve falingsgraad (%)* (95% BI)**	**Pearl-index (95% BI)**
Contraceptieve werkzaamheid tijdens jaar 1 tot 5 (N= 3330, samengevoegde gegevens van de contraceptieve studies tot 5 jaar)		
Jaar 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Jaren 1 tot 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Contraceptieve werkzaamheid tijdens jaar 6-8 (N=362, Mirena Extension Trial)		
Jaar 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Jaar 7		0,40 (0,01; 2,25)
Jaar 8		0,00 (0,00; 1,90)
Jaar 6 t/m 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Kaplan-Meiermethode
De falingsgraad omvat ook zwangerschappen als gevolg van onopgemerkte expulsie en perforatie. Een vergelijkbare contraceptieve doeltreffendheid is waargenomen bij een grote 'post-marketing'- studie bij meer dan 17.000 vrouwen die Mirena gebruiken. Omdat het gebruik van Mirena geen dagelijkse innamecompliantie vereist door de gebruiksters, is het aantal zwangerschappen bij "typisch gebruik" vergelijkbaar aan deze die geobserveerd worden bij gecontroleerde klinische proeven ("perfect use").
Het gebruik van Mirena heeft geen invloed op het verloop van verdere vruchtbaarheid. Ongeveer 80% van de vrouwen die wensen zwanger te worden, werden zwanger binnen de 12 maanden na verwijderen van het systeem.
Het menstrueel patroon is het resultaat van de directe werking van levonorgestrel op het endometrium en is geen weerspiegeling van de ovariële cyclus. Er is geen duidelijk verschil in de follikelontwikkeling, de ovulatie of de oestrogeen- en progesteronproductie bij vrouwen met verschillende bloedingspatronen. Bij het inactiveren van de endometriumproliferatie kan er initieel een toename van spotting tijdens de eerste gebruiksmaanden optreden. Daarna resulteert de sterke inhibitie van het endometrium in een reductie van duur en volume van de menstruele bloeding tijdens gebruik van Mirena. Zwakke bloedingen evolueren dikwijls tot oligomenorroe of amenorroe. De ovariële functie is normaal en de oestrogeenspiegels worden behouden, zelfs wanneer de gebruiksters van Mirena amenorreïsch worden.
Mirena kan met succes gebruikt worden in de behandeling van idiopathische menorragie. Bij menorragische vrouwen vermindert het menstrueel bloedverlies met 62-94% na 3 maanden gebruik en met 71-95% na 6 maanden gebruik. In vergelijking met endometriumablatie of –resectie, toonde Mirena een gelijke werkzaamheid aan in de vermindering van het menstrueel bloedverlies tot twee jaar. Menorragie die wordt veroorzaakt door submucosale fibromen kan minder gunstig reageren. De verminderde bloeding verhoogt de bloedhemoglobine-concentratie. Mirena maakt eveneens dysmenorroe minder uitgesproken.
De doeltreffendheid van Mirena om endometriumhyperplasie te voorkomen tijdens continue oestrogeenbehandeling, is even doeltreffend of het oestrogeen oraal dan wel transdermaal wordt toegediend. De waargenomen hyperplasiefrequentie onder oestrogeentherapie alleen bedraagt tot 20%. In klinische studies met een totaal van 634 peri-menopauzale en post-menopauzale gebruiksters van Mirena werd geen geval van endometriumhyperplasie gerapporteerd tijdens de observatieperiode variërend van 1 tot 5 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het werkzaam bestanddeel van Mirena is levonorgestrel. Levonorgestrel wordt rechtstreeks vrijgegeven in het cavum uteri. In tabel 5 wordt de geschatte *in vivo* afgiftesnelheid voor de verschillende tijdpunten weergegeven.
Tabel 5: Geschatte *in vivo* afgiftesnelheid voor Mirena:

Tijd	Geschatte *in vivo* afgiftesnelheid [µg/24 uur]
24 dagen na insertie	21
60 dagen na insertie	21
1 jaar na insertie	19
3 jaar na insertie	14
5 jaar na insertie	11
8 jaar na insertie	7
Gemiddelde over het 1e jaar	20
Gemiddelde over 3 jaar	18
Gemiddelde over 5 jaar	15
Gemiddelde over 8 jaar	13

Absorptie
Volgens metingen van de serumconcentratie, wordt levonorgestrel na het inbrengen onmiddellijk vrijgegeven in het cavum uteri. Meer dan 90% van het afgegeven levonorgestrel is systemisch beschikbaar.
Na insertie van Mirena is levonorgestrel na 1 uur detecteerbaar in het serum/plasma. De maximum concentratie wordt bereikt binnen 2 weken na insertie en bedraagt ongeveer 180 ng/l (CV 38,3%). In overeenkomst met de afnemende snelheid van vrijgave daalt de geometrisch gemiddelde serum/plasmaconcentratie van levonorgestrel continu, zoals weergegeven in tabel 6.
Tabel 6: Totale plasmaconcentraties van levonorgestrel:

Tijd na insertie	Totale plasmaconcentraties van levonorgestrel [ng/l] (geometrisch CV%)
24 dagen	175 (37,6)
2 maanden	169 (37,1)
1 jaar	159 (37,4)
3 jaren	139 (37,8)
5 jaren	123 (38,2)
8 jaren	100 (39,9)

Het vrijstellen van een hoge lokale concentratie geneesmiddel ter hoogte van het uterien kanaal is belangrijk voor de werking van Mirena op het endometrium. Dit leidt tot een sterke concentratiegradiënt via het endometrium naar het myometrium (de gradient is > 100-voudig) en uiteindelijk tot lage concentraties in het serum (gradient endometrium naar serum is > 1000-voudig).
Distributie
Levonorgestrel is niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan het Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Minder dan 2% van het circulerende levonorgestrel is aanwezig als vrij steroïd. Levonorgestrel bindt met hoge affiniteit aan SHBG. Dienovereenkomstig resulteren veranderingen in de concentratie van SHBG in het serum in een stijging (bij hogere SHBG-concentraties) of in een daling (bij lagere SHBG-concentraties) van de totale levonorgestrelconcentratie in het serum. De concentratie SHBG neemt gemiddeld af met ongeveer 20% tijdens de eerste twee maanden na insertie van Mirena, blijft vervolgens stabiel, en neemt daarna alleen iets toe aan het einde van de 8 jaar van gebruik. Het gemiddelde schijnbaar distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 L.

Het lichaamsgewicht en de SHBG serumconcentratie hebben een invloed op de systemische levonorgestrelconcentratie aangetoond. Dit zorgt voor een levonorgestrelconcentratie bij een laag lichaamsgewicht en/of hoge SHBG-spiegel. Bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd met een laag lichaamsgewicht (37 tot 55 kg) is de gemiddelde serumconcentratie aan levonorgestrel ongeveer 1,5 x hoger.
Bij postmenopauzale vrouwen die Mirena aanwenden samen met niet orale oestrogeenbehandelingen, vermindert de gemiddelde serumconcentratie aan levonorgestrel van 257 pg/ml (25 ste tot 75ste percentiel: 186 pg/ml tot 326 pg/ml) na 12 maanden tot 149 pg/ml (122 pg/ml tot 180 pg/ml) na 60 maanden. Wanneer Mirena wordt gebruikt samen met een orale oestrogeenbehandeling is de serumconcentratie aan levonorgestrel na 12 maanden gedaald tot ongeveer 478 pg/ml (25 ste tot 75ste percentiel: 341 pg/ml tot 655 pg/ml) door de inductie van het SHBG bij orale oestrogeen behandeling.
Biotransformatie
Levonorgestrel wordt sterk gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole pathways zijn reductie van de Δ4-3-oxogroep en hydroxylering op positie 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat een rol speelt in het oxidatieve metabolisme van LNG. De beschikbare gegevens *in vitro* wijzen erop dat de door CYP gemedieerde biotransformatiereacties van minder belang zijn voor LNG dan reductie en conjugatie.
Eliminatie
De totale 'clearance' van levonorgestrel in het plasma is ongeveer 1,0 ml/min/kg. Enkel minimaal opspoorbare hoeveelheden levonorgestrel worden uitgescheiden in ongewijzigde vorm. De metabolieten worden uitgescheiden met de faeces en urine met een excretieverhouding van ongeveer 1. De excretiehalfwaardetijden die hoofdzakelijk voorkomen bij de metabolieten zijn ongeveer 1 dag.
Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van levonorgestrel is afhankelijk van de concentratie van SHBG, die zelf beïnvloed wordt door oestrogenen en androgenen. Een daling van de SHBG-concentratie leidt tot een daling van de totale levonorgestrelconcentratie in het serum, wat wijst op een niet-lineaire farmacokinetiek van levonorgestrel in de tijd. Door de overwegend lokale werking van Mirena wordt er geen invloed op de werkzaamheid van Mirena verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, farmacokinetiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polydimethylsiloxaan elastomeer
Polydimethylsiloxaan silastic medical tubing
Polyethyleen met 20-24% bariumsulfaat
Polyethyleen met minder dan 1% ijzeroxidekleurstof (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 1 afleveringsysteem voor intra-uterien gebruik (Mirena) en toebehoren.
Het systeem is verpakt in een thermisch gevormde blisterverpakking met verwijderbare folie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mirena wordt geleverd in een steriele verpakking die voor het inbrengen niet mag geopend worden. Het blootgesteld product moet aseptisch behandeld worden. Indien de sluiting van de steriele verpakking verbroken is, moet het IUS afgevoerd worden als geneesmiddelenafval. Een verwijderd IUS dient eveneens als geneesmiddelenafval te worden behandeld aangezien het hormoonresten kan bevatten. Het inbrengbuisje moet behandeld worden als hospitaalafval; de kartonnen verpakking evenals de blisterverpakking mogen afgevoerd worden als huishoudelijk afval.
Speciale instructies voor het inbrengen bevinden zich in de verpakking. Voor verdere informatie zie ook rubriek 4.4.
Omdat de inbrengtechniek verschillend is van die van andere intra-uteriene pessaria wordt de nadruk gelegd op het aanleren van de correcte inbrengtechniek.
In de verpakking van Mirena wordt een herinneringskaart voor de patiënt meegeleverd. Vul deze herinneringskaart in en geef deze na de insertie mee aan de patiënt
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
OPMERKING: De bij Mirena geleverde inserter is niet geschikt voor onmiddellijke postpartuminsertie. Het gebruik van de inserter voor IPPI zal de kans op verkeerde plaatsing en expulsie verhogen.
Voor onmiddellijke postpartuminsertie, verwijder Mirena uit de inserter door eerst de IUS te laden en vervolgens uit de inserter vrij te geven, en breng deze in volgens de algemeen aanvaarde praktijk. Raadpleeg afbeelding 2 en afbeelding 7 van de insertie-instructies om te zien hoe u de Mirena uit de inserter laadt en vrijgeeft.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE170737
Luxemburg: 2011051166
Nationaal nummer: 0205333

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A Datum van de eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 1995
B Datum van laatste verlenging: 17 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van tekst: 06/2026