

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: levonorgestrel 52 mg. De initiële vrijgavesnelheid bedraagt 20 microgram / 24 uur

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Levonorgestrel afleveringsstelsel voor intra-uterien gebruik (IUS).

Het levonorgestrel (LNG) bevattende IUS bestaat uit een witte of nagenoeg witte geneesmiddelkern, die omhuld is met een ondoorschijnende 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 menorrhagie

Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutie therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Mirena wordt in de baarmoederholte ingebracht en is gedurende 6 jaar doeltreffend in de indicatie contraceptie en gedurende 5 jaar in de indicaties idiopathische menorrhagie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutie therapie.

Bij vrouwen onder hormonale substitutie therapie kan Mirena gebruikt worden in combinatie met perorale of transdermale oestrogeenpreparaten zonder progestagenen.

- Inbrengen en verwijderen/vervangen

Het verdient sterke aanbeveling dat Mirena enkel wordt ingebracht door artsen (eventueel verloskundigen/beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg) die vertrouwd zijn met het inbrengen van Mirena of die voldoende training voor het inbrengen van Mirena hebben genoten.

Bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd dient Mirena in het cavum uteri te worden geplaatst binnen de 7 dagen na het begin van de menstruatie. Mirena mag door een nieuw systeem worden vervangen op om het even welk ogenblik van de cyclus. Het systeem mag ook ingebracht worden onmiddellijk na een abortus in het eerste trimester.

Inbrengen post partum moet worden uitgesteld tot de uterus volledig is geïnvolueerd, echter niet eerder dan 6 weken na de bevalling. Wanneer de involutie duidelijk vertraagd is, moet men overwegen tot 12 weken post partum te wachten. 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. Lichamelijk onderzoek alleen (inclusief het nakijken van de draden) kan onvoldoende zijn om een partiële perforatie uit te sluiten.

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.

Mirena wordt verwijderd door voorzichtig met een forceps aan de draadjes te trekken. Als de draadjes niet zichtbaar zijn en het systeem zich in het cavum uteri bevindt, kan het worden verwijderd met een smal tenaculum. Hierbij kan dilatatie van het cervixkanaal of een andere chirurgische ingreep nodig zijn.

Het systeem moet na 6 jaar worden verwijderd in de indicatie contraceptie en na 5 jaar in de indicaties idiopathische menorrhagie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeen-substitutietherapie. Als de gebruikster dezelfde methode wil blijven gebruiken, kan direct een nieuw systeem worden ingebracht.

Als bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd een zwangerschap niet gewenst is, moet het verwijderen gebeuren binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie voor zover 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 onmiddellijk een nieuw systeem worden geplaatst of moet er een andere anticonceptiemethode zijn gestart.

Na het verwijderen van Mirena dient het systeem nagekeken te worden of het nog intact is. Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van moeizaam verwijderen. Hierbij was de hormooncilinder betrokken die over de horizontale armpjes glijdt om deze samen te houden binnen deze cilinder. Deze situatie vereist geen bijkomende interventie eens de IUD gegarandeerd volledig verwijderd is. De knobbeltjes op het einde van de horizontale armpjes verhinderen normaal dat de cilinder loskomt van het T-lichaam.

- Instructies voor gebruik en verwerking

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.

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 4.3 Contra-indicaties).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Mirena werd niet onderzocht bij vrouwen met een nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap of vermoeden van zwangerschap;
- Progestageenafhankelijke 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 gebruikers 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 bijsluiters 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. 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 en daarna éénmaal per jaar of vaker indien het klinisch is aangewezen.

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.

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-substitutie therapie.

Indien bloedingsonregelmatigheden optreden tijdens een voortgezet gebruik, dienen eveneens gepaste diagnostische maatregelen genomen.

2. Oligomenorroe/amenorroe

Bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd ontwikkelen zich progressief oligomenorroe en amenorroe bij respectievelijk 57% en 16% van de vrouwen. Op het einde van het 6e jaar van gebruik van Mirena vertoont 31% van de vrouwen oligomenorroe en 24% 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 zwangerschapstest 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 ontstekingen 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 ectopische 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

Bloedingen en pijn kunnen symptomen van gedeeltelijke of volledige expulsie van een IUS zijn. Het systeem kan echter ook uit de baarmoederholte zijn uitgestoten zonder dat de vrouw dit merkt wat kan leiden tot ongewenste zwangerschap. Gedeeltelijke expulsie kan de doeltreffendheid van Mirena verminderen. Aangezien Mirena de menstruele bloeding doet afnemen, kan toename van de bloedingen een aanwijzing zijn van expulsie.

Een Mirena die zich niet meer op de juiste plaats bevindt, moet worden verwijderd. Een nieuw systeem kan dan worden ingebracht.

De vrouw moet worden geïnformeerd over de manier waarop ze de draadjes van Mirena moet controleren.

5. 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 dat geval moet het systeem worden verwijderd. 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 1). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat werd ingebracht.

Tabel 1: 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 $\leq$ 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, als insertie binnen 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", die zoals klinisch geïndiceerd, aangepast kunnen worden bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

6. 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. Voor preparaten met alleen een progestageen is het bewijs echter gebaseerd op veel kleinere gebruiksterpopulaties en is dus minder overtuigend dan dat voor COAC. De beschikbare gegevens tonen aan dat Mirena het risico op borstkanker bij pre-menopauzale vrouwen jonger dan 50 jaar niet verhoogt.

Risico bij postmenopauzale vrouwen

Het risico op borstkanker is verhoogd bij postmenopauzale vrouwen die een systemische (i.e. orale of transdermale) hormoonsubstitutie therapie (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.

7. 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 bij vrouwen 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.

8. 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. Een echografisch onderzoek kan worden uitgevoerd teneinde de correcte ligging van het systeem vast te stellen. Als echografisch onderzoek niet beschikbaar is of geen resultaat oplevert, kan een röntgenonderzoek worden gedaan om Mirena te lokaliseren.

9. 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 folliculogenese 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.

10. 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 arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

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 gecontraïndiceerd (zie 4.3 Contra-indicaties).

Als de vrouw zwanger wordt terwijl ze Mirena gebruikt, verdient het aanbeveling het systeem te verwijderen 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 tot spontane abortus leiden. Een ectopische zwangerschap dient te worden uitgesloten. Als het intra-uterien anticonceptivum niet voorzichtig kan worden verwijderd, kan beëindigen van de zwangerschap worden overwogen. 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.

Gezien de intra-uteriene toediening en de lokale blootstelling aan het hormoon, moet rekening worden gehouden met mogelijke viriliserende effecten op de foetus. Door de grote contraceptieve doeltreffendheid is de klinische ervaring van voldragen zwangerschappen onder Mirena beperkt, maar men dient de vrouw erover te informeren dat er totnogtoe geen aanwijzingen zijn van misvormingen veroorzaakt door het gebruik van Mirena, wanneer de zwangerschap volledig wordt uitgedragen met Mirena 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 bloedingsspatroon. 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 6e jaar gebruik van Mirena vertoont 2% van de vrouwen langdurig bloedverlies en 15% onregelmatige bloedingen; 24% is in amenorroe en 31% verliest af en toe wat bloed.

Wanneer Mirena gebruikt wordt in combinatie met een continue oestrogeen-substitutie therapie 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 2 samengevat. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $<1/1000$) en onbekend. Onderstaande tabel 2 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 menorrhagie/hevige menstruele bloedingen, met 5091 vrouwen en 12101 vrouwenjaren.

De bijwerkingen in klinische studies in de indicatie bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutie therapie (met 514 vrouwen en 1218,9 vrouwenjaren) werden met gelijkaardige frequenties waargenomen, tenzij anders vermeld in voetnoten.

Tabel 2: bijwerkingen

Systeem/orgaan-	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
-----------------	-----------	------	------	--------	----------

Samenvatting van de kenmerken van het product

klassen					
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoeligheid inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem
Psychische stoornissen		Depressieve stemming/ Depressie, verlaagd libido			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine			
Bloedvataandoeningen		Duizeligheid			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Pijn in abdomen/ bekken	Nausea			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne Hirsutisme	Alopecie Chloasma/ hyperpigmentatie van de huid	Rash Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		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 Ovariumkysten Dysmenorroe Borstpijn** Expulsie van het contraceptief intra-uterien systeem (volledig of gedeeltelijk)	Uterus-perforatie**		
Onderzoeken		Gewichtstoename			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”

*** 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

Samenvatting van de kenmerken van het product

met Mirena waarin vrouwen die borstvoeding gaven niet werden opgenomen, was de frequentie van perforatie 'zelden'.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Er zijn gevallen van sepsis (waaronder groep A-streptokokkensepsis) gerapporteerd na insertie van een IUD (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 oestrogeensubstitutietherapie, 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 het nationale meldsysteem.

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link naar het formulier:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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 doeltreffendheid van Mirena is bestudeerd in 5 grote klinische studies met 3330 vrouwen die Mirena gebruiken. De Pearl-index was ongeveer 0,2 % na 1 jaar en de cumulatieve falingsgraad was ongeveer 0,7 % op 5 jaar. De contraceptieve werkzaamheid van Mirena bij gebruik na 5 jaar werd onderzocht in een klinische studie bij 362 vrouwen die Mirena gebruikten. Tijdens het zesde jaar van gebruik van Mirena was de Pearl-index 0,35 [95% BI (0,01; 1,95)].

Tabel 3: Cumulatieve falingsgraad (%) en Pearl-index

Jaar	Cumulatieve falingsgraad (%)*	Pearl-index
Contraceptieve werkzaamheid tijdens jaar 1 tot 5 (N= 3330, samengevoegde gegevens van de contraceptieve studies tot 5 jaar)		
Jaar 1	0,20	0,21
Jaren 1 tot 5	0,71	
Contraceptieve werkzaamheid na 5 jaar (N=362, Mirena Extension Trial)		
Jaar 6	0,29	0,35

*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 innamecompliance 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 menorrhagie. Bij menorrhagische 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. Menorrhagie die wordt veroorzaakt door submucosale fibromen kan minder gunstig reageren. De verminderde bloeding verhoogt de bloedhemoglobineconcentratie. 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 4 wordt de geschatte *in vivo* afgiftesnelheid voor de verschillende tijdpunten weergegeven.

Tabel 4: Geschatte *in vivo* afgiftesnelheid voor Mirena:

Tijdpunt	Geschatte <i>in vivo</i> afgiftesnelheid [µg/24 uur]
Aanvankelijk	20
1 jaar na insertie	18
5 jaar na insertie	10
6 jaar na insertie	9
Gemiddeld over 5 jaar	15
Gemiddeld over 6 jaar	15

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 detecteerbaar in het serum na 1 uur. De maximum concentratie wordt bereikt binnen 2 weken na insertie. In overeenkomst met de afnemende snelheid van vrijgave daalt de gemiddelde serumconcentratie van levonorgestrel van 206 pg/ml (25^{ste} tot 75^{ste} percentiel: 151 pg/ml tot 264 pg/ml) na zes maanden tot 194 pg/ml (146 pg/ml tot 266 pg/ml) na 12 maanden en tot 131 pg/ml (113 pg/ml tot 161 pg/ml) na 60 maanden bij vrouwen op reproductieve leeftijd en een gewicht boven 55 kg. Na 72 maanden (6 jaar) was de mediane concentratie van levonorgestrel 113 pg/ml (spreiding 87,3 pg/ml tot 155 pg/ml).

Het vrijstellen van een hoge lokale concentratie geneesmiddel ter hoogte van het uterine 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 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 van SHBG daalde gemiddeld met ongeveer 20-30% gedurende de eerste maand na insertie van Mirena, bleef stabiel gedurende het eerste jaar en steeg daarna licht. Tijdens het 6e jaar van gebruik bleef de SHBG-concentratie stabiel. 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 75^{ste} 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 75^{ste} 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 $\Delta 4$ -3-oxogroep en hydroxylering op positie 2 α , 1 β en 16 β , 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 afleveringssysteem 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. "Bijzondere voorzorgen en voorzorgen bij gebruik".

Omdat de inbrengtechniek verschillend is van die van andere intra-uteriene pessaria wordt de nadruk gelegd op het aanleren van de correcte inbrengtechniek.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bayer SA-NV
J.E. Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE170737

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: 01/2021