

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirena, IUD 20 microgram/24 uur

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder IUD (intra-uterine device) bevat 52 mg levonorgestrel.
Initieel geeft Mirena circa 20 µg levonorgestrel per dag af, afnemend tot 10 µg per 24 uur na 5 jaar.
De gemiddelde afgifte is ongeveer 12 µg per 24 uur over de periode van 5 jaar.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik (intra-uterine device).

Het levonorgestrel (LNG) bevattende IUD bestaat uit een witte of bijna witte geneesmiddelkern die omhuld is met een doorzichtig membraan dat bevestigd is aan het verticale staafje van de T-vorm. De T-vorm heeft aan de ene zijde een oogje en aan de andere twee horizontale armpjes. De draadjes om het IUD te verwijderen zijn aan het oogje bevestigd. Het verticale staafje van het IUD is in de punt van de inserter aangebracht. Het IUD en inserter zijn in essentie vrij van zichtbare verontreinigingen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Anticonceptie
- Behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies of menorrhagie
- Als progestageenadjuvans ter voorkoming van endometriumhyperplasie tijdens oestrogeentherapie in de peri- en postmenopauze

4.2 Dosering en wijze van toediening

Mirena wordt intra-uterien geplaatst en beschermt gedurende een periode van 5 jaar tegen zwangerschap.

Vrouwen die hormonale substitutietherapie ondergaan, kunnen Mirena gebruiken gedurende een periode van 3 jaar in combinatie met orale of transdermale oestrogeenpreparaten zonder progestagenen.

- Insertie en verwijderen/vervangen
Voor uitgebreide instructies t.a.v. insertie/verwijderen: zie rubriek 6.6.

Mirena dient bij voorkeur door ervaren artsen te worden ingebracht en/of medisch personeel dat daartoe voldoende training heeft gehad.

Anticonceptie en/of behandeling van versterkt bloedverlies

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt het IUD in de uterus ingebracht binnen 7 dagen na de aanvang van de menstruatie. De Mirena biedt dan direct bescherming tegen zwangerschap.

Het IUD kan op elk willekeurig moment tijdens de cyclus worden vervangen door een nieuw IUD. Het kan ook worden ingebracht onmiddellijk na een abortus door curettage in het eerste trimester.

De kans op perforaties kan verhoogd zijn bij inserties post partum, bij vrouwen die borstvoeding geven en bij vrouwen met een uterus in retroflexie.

Plaatsing na de bevalling (post partum) moet worden uitgesteld tot de uterus volledig is geïnvolueerd, maar niet eerder dan 6 weken na de bevalling. Wanneer de involutie substantieel vertraagd is, moet overwogen worden te wachten tot 12 weken post partum. Als een insertie moeilijk is verlopen en/of bij ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na de insertie, moet door middel van lichamelijk onderzoek en echografie een perforatie worden uitgesloten.

De Mirena moet na maximaal vijf jaar worden verwijderd. Als de vrouw dezelfde anticonceptiemethode wil blijven gebruiken, kan meteen een nieuw Mirena-IUD worden ingebracht.

Als bij vrouwen in de fertile leeftijd een zwangerschap niet gewenst is, moet, ervan uitgaande dat er een menstruele cyclus is, het Mirena-IUD binnen de eerste 7 dagen van de menstruatie worden verwijderd om de betrouwbaarheid van de anticonceptiemethode te handhaven.

Als dit niet mogelijk is, moet de anticonceptieve betrouwbaarheid worden verzekerd door, op zijn minst zeven dagen vóór het verwijderen van het Mirena-IUD, met een barrière-anticonceptiemethode te beginnen (condooms).

Als de vrouw geen menstruatie heeft, moet ze óók zeven dagen voor het verwijderen van het Mirena-IUD beginnen met een barrière-anticonceptiemethode. Ze moet hiermee doorgaan tot haar menstruatie weer optreedt.

Als het Mirena-IUD in het midden van de cyclus wordt verwijderd en de vrouw in de voorafgaande week geslachtsgemeenschap heeft gehad, bestaat er een kans op zwangerschap, tenzij onmiddellijk na de verwijdering een nieuw Mirena-IUD wordt ingebracht.

Progestageenadjuvans ter voorkoming van endometriumhyperplasie

Mirena kan, ter voorkoming van endometriumhyperplasie tijdens (mono)therapie met een oestrogeen, worden toegepast door vrouwen in de peri- en postmenopauze in combinatie met een oraal of transdermaal oestrogeenbevattend preparaat zonder progestageen. Bij vrouwen met een amenorroe kan de insertie op ieder gewenst moment plaatsvinden. Bij vrouwen bij wie nog een onttrekkingsbloeding of menstruatie optreedt, kan Mirena worden ingebracht tijdens deze bloeding.

Indien Mirena voor de indicatie progestageenadjuvans wordt gebruikt, dient het IUD na 3 jaar te worden vervangen, omdat de effectiviteit en veiligheid van Mirena voor deze indicatie nog niet zijn vastgesteld voor een periode van meer dan 3 jaar.

- Instructies voor gebruik

Mirena is steriel verpakt en mag niet worden geopend tot vlak voor gebruik. Daarna moet het onder steriele omstandigheden worden gebruikt. Indien de direct omsluitende verpakking is beschadigd of geopend dient het product niet te worden gebruikt en dient te worden weggegooid.

Voor uitgebreide instructies t.a.v. insertie/verwijderen: zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- zwangerschap of het vermoeden ervan
- acute, subacute of chronische ontstekingen in het kleine bekken, ook in de anamnese
- genitale infecties; SOA
- in de afgelopen 3 maanden: een abortus gecompliceerd door een infectie
- endometritis post partum
- cervicitis; cervixdysplasie

- bevestigde maligniteit van het corpus uteri of van de cervix, of het vermoeden daarvan
- aanwezigheid of vermoeden van mammacarcinoom of andere geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen
- abnormale vaginale bloeding waarvan de diagnose (nog) niet is vastgesteld
- congenitale of verworven anatomische afwijkingen van de uterus, waaronder myomen, indien het cavum uteri hierdoor wordt vervormd
- aandoeningen die chronisch met een verminderde weerstand gepaard gaan of die als gevolg van bacteriëmie kunnen verergeren (klepafwijkingen, aangeboren hartafwijkingen)
- acute aandoeningen van de lever of levertumoren
- actieve tromboflebitis of trombo-embolische processen
- overgevoeligheid voor een van de bestanddelen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In het algemeen zouden vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken aangemoedigd moeten worden om te stoppen met roken.

Mirena kan onder zorgvuldige specialistische controle worden toegepast bij patiënten met endometriose.

Indien één van de volgende aandoeningen tijdens gebruik voor het eerst optreedt of verergert, moet verwijdering van het IUD worden overwogen.

- Uitzonderlijk hevige hoofdpijn, migraine of symptomen die op een cerebrale ischaemie kunnen duiden.
- Geelzucht, cholestatische icterus of andere acute of ernstige leveraandoeningen met abnormale leverfunctiewaarden.
- Opmerkelijke stijging van de bloeddruk.
- Optreden van veneuze trombo-embolie.
- Bevestigde of vermoede hormoonafhankelijke neoplasmata, inclusief mammacarcinoom (zie verder).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie oraal anticonceptivum (OAC) gebruiken, met name oestrogeen/progestageen preparaten, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico van borstkanker. De kans op de diagnose borstkanker bij gebruiksters van anticonceptiepillen met alleen een progestageen is mogelijk vergelijkbaar met die van combinatie-OAC's. Echter, het bewijs voor preparaten met alleen een progestageen is gebaseerd op veel kleinere populaties en is dus minder overtuigend dan dat voor combinatie-OAC's. Er zijn geen aanwijzingen voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vervroegde diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een OAC, van de biologische effecten van OAC's, of van een combinatie van beide.

De tot nu toe beperkte beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Mirena, een preparaat met alleen een progestageen, en het risico van borstkanker laten geen verhoogd risico van het aantal borstkankerdiagnoses zien. Wanneer bij een vrouw borstkanker wordt gediagnosticeerd tijdens gebruik van Mirena dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van voortgezet gebruik plaats te vinden. Verwijdering van Mirena dient te worden overwogen (zie rubriek 4.3).

Epidemiologisch onderzoek heeft het gebruik van combinatie-OAC's in verband gebracht met een verhoogde incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE, diepe veneuze trombose en longembolie). Hoewel de klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot het gebruik van levonorgestrel onbekend is, dient Mirena te worden verwijderd bij vrouwen die een actief veneuze trombo-embolische aandoening ontwikkelen. Bij vrouwen die langdurig immobilisatie ondergaan ten gevolge

van chirurgie of ziekte moet eveneens worden overwogen het gebruik van Mirena te staken. Vrouwen met trombo-embolische aandoeningen in de anamnese dienen op de mogelijkheid van een recidief te worden gewezen.

Onregelmatig bloedverlies/doorbraakbloedingen

Wanneer bij gebruik van Mirena in de behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies de bloeding niet tot staan komt, of wanneer er sprake is van zware doorbraakbloedingen, moet met een andere (bijvoorbeeld organische) oorzaak van de bloeding rekening worden gehouden. Dit geldt eveneens voor het geval dat er na aanvankelijk stoppen van de bloeding toch weer sterke bloedingen (doorbraakbloedingen) optreden. Het is van belang dat de patiënte de behandelend arts daar direct van op de hoogte brengt.

Bij de toepassing als progestageenadjuvans bij oestrogeentherapie, wordt er aangeraden om bij aanhoudende doorbraakbloedingen die niet het gevolg zijn van een organische oorzaak over te schakelen naar een sequentieel HRT-regime.

Onregelmatige bloedingen kunnen sommige symptomen en aanwijzingen voor endometriumpoliepen of -carcinoom maskeren. Daarom moeten bij onregelmatig bloedverlies diagnostische maatregelen worden overwogen.

Omdat onregelmatig bloedverlies/spotting vaak voorkomt tijdens de eerste maanden van gebruik, wordt aanbevolen om pathologie van het endometrium uit te sluiten vóór insertie van Mirena voor de indicatie progestageenadjuvans.

Als de vrouw, wanneer ze aanvankelijk Mirena gebruikte als anticonceptiemethode, doorgaat met het gebruik van Mirena als progestageenadjuvans, dient bij bloedingsstoornissen endometriumpathologie te worden uitgesloten. Wanneer na een langere tijd van behandeling onregelmatigheden ontstaan in het bloedingpatroon, dienen passende diagnostische maatregelen genomen te worden.

Insertie en vervanging/verwijdering

Voordat de Mirena wordt ingebracht, moet de vrouw worden ingelicht over de effectiviteit, de risico's en de bijwerkingen. Er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd met inbegrip van een inwendig gynaecologisch onderzoek en een Pap-smear. Zwangerschap, genitale infecties en seksueel overdraagbare aandoeningen moeten worden uitgesloten. De ligging van de uterus en de grootte van het cavum uteri moeten worden bepaald. Positionering van Mirena in de fundus is van groot belang voor een uniforme afgifte van het progestageen aan het endometrium, het voorkomen van expulsie en voor een maximale werkzaamheid. De insertie-instructies moeten nauwgezet worden gevolgd. Het inbrengen en verwijderen kan gepaard gaan met wat pijn en bloedverlies. De patiënte kan als gevolg van een vasovagale reactie flauwvallen tijdens de ingreep en bij epilepsiepatiënten kan er een insult optreden.

De vrouw moet na de eerstvolgende menstruatie na de insertie opnieuw worden onderzocht, waarbij de lokalisatie van Mirena dient te worden gecontroleerd en vervolgens eens per jaar, of vaker als dat op klinische gronden noodzakelijk is.

Na elke menstruatie kan de gebruikster zich met de wijsvinger ervan vergewissen of de draadjes van het IUD nog voelbaar zijn in de vagina (N.B. er dient niet aan de draadjes te worden getrokken!). Indien de draadjes niet meer zijn te voelen, kan het IUD ongemerkt zijn uitgestoten. In zeldzame gevallen kan het IUD in de baarmoederhals zijn afgezakt.

Oligo-/amenorroe

Bij 20% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd ontwikkelt zich tijdens het gebruik geleidelijk een oligomenorroe of een amenorroe. De mogelijkheid van een zwangerschap moet overwogen worden indien de menstruatie niet plaatsvindt binnen 6 weken na het begin van de vorige menstruatie en de mogelijkheid van expulsie van het IUD moet uitgesloten worden. Een herhaalde zwangerschapstest is niet noodzakelijk voor amenorroïsche patiënten indien andere symptomen het niet rechtvaardigen.

Indien Mirena als adjuvans tijdens continue oestrogeentherapie wordt toegepast, neemt het bloedverlies in de loop van het eerste jaar geleidelijk af tot amenorroe.

Onregelmatige bloedingen kunnen symptomen van een endometriumcarcinoom maskeren. Bij abnormaal bloedverlies dient gynaecologisch onderzoek te worden verricht.

Ontsteking in het bekken

De inbrengbuis beschermt de Mirena tijdens de insertie tegen besmetting met micro-organismen. Bij gebruiksters van koperhoudende IUD's is in de eerste maand na insertie het risico op een bekkenontsteking het grootst; daarna neemt het risico af. Verscheidene onderzoeken doen echter vermoeden dat het risico op ontstekingen in het bekken tijdens het gebruik van Mirena lager is dan bij koperhoudende IUD's. Risicofactoren voor ontstekingen in het bekken zijn het hebben van meerdere seksuele partners en nullipariteit. Een ontsteking in het bekken kan de vruchtbaarheid aantasten en de kans op een ectopische zwangerschap vergroten.

Als de vrouw last heeft van recidiverende endometritis of ontstekingen in het bekken, of als een acute infectie niet binnen enkele dagen op een behandeling reageert, moet het IUD worden verwijderd.

Bij het geringste vermoeden van een infectie, zoals pathologische vaginale afscheiding, dient er bacteriologisch onderzoek plaats te vinden en moet de patiënt onder controle blijven.

Expulsie

Bloedingen en pijn kunnen symptomen van partiële of volledige expulsie van een IUD zijn. Een IUD kan echter ook uit de baarmoederholte worden uitgestoten zonder dat de patiënte dit merkt. De patiënte is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Partiële uitstoting kan de effectiviteit doen afnemen. Een IUD dat zich niet meer op de juiste plaats bevindt, moet worden verwijderd en vervangen.

De kans op expulsie is verhoogd bij vrouwen die Mirena gebruiken ter behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies.

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

Bij de toepassing als progestageenadjuvans bij oestrogeentherapie:

Indien bij het periodiek controleren het vermoeden van een laagliggend IUD ontstaat, moet een vaginale echo worden uitgevoerd. Een IUD dat zich niet meer op de juiste plaats bevindt, moet worden verwijderd en vervangen. In geval van (gedeeltelijke) expulsie moet de oestrogeenname direct worden gestaakt.

Perforatie

Er kan perforatie of penetratie van het corpus uteri of van de cervix optreden door het IUD; meestal gebeurt dit tijdens de insertie. De werkzaamheid van Mirena kan dan verminderd zijn. Het IUD moet in zo'n geval zo snel mogelijk worden verwijderd. De kans op perforaties kan verhoogd zijn bij inserties post partum (zie rubriek 4.2), bij vrouwen die borstvoeding geven en bij vrouwen met een uterus in retroflexie.

Ectopische zwangerschap

Vrouwen die reeds een ectopische zwangerschap hebben doorgemaakt, een operatie in het bekken hebben ondergaan, of een ontsteking in het bekken hebben doorgemaakt, hebben een verhoogd risico op een ectopische zwangerschap. De mogelijkheid van een ectopische zwangerschap moet worden overwogen in geval van lage abdominale pijn, en met name als de menstruatie uitblijft of als een vrouw met amenorroe begint te bloeden. Het absolute risico van ectopische zwangerschap bij Mirena-gebruiksters is klein. Echter, als een vrouw met Mirena *in situ* zwanger raakt, is het relatieve risico van ectopische zwangerschap verhoogd (zie rubriek 5.1).

Verdwenen draadjes

Als de verwijderdraadjes bij vervolgonderzoek 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 is uitgesloten, kunnen de draadjes gewoonlijk worden gelokaliseerd door voorzichtige exploratie met een geschikt instrument. Als ze niet kunnen worden gevonden, is het IUD mogelijk uitgestoten. Er kan echografisch onderzoek worden uitgevoerd om de ligging van het IUD vast te stellen. Als het niet mogelijk is echografisch onderzoek te doen of als het onderzoek niet succesvol is, kan er röntgenonderzoek worden gedaan om de Mirena te lokaliseren.

Vertraagde follikelatresie

Aangezien het anticonceptieve effect van Mirena in hoofdzaak het gevolg is van de intra-uteriene werking van het IUD, treden bij fertile vrouwen gewoonlijk ovulatoire cycli op, gevolgd door een eisprong. Soms is de follikelatresie vertraagd en gaat de follikelrijping door. Deze vergrote follikels kunnen klinisch niet onderscheiden worden van ovariumcysten. Bij ongeveer 12% van de Mirena-gebruiksters zijn vergrote ovariumcysten gediagnosticeerd. In de meeste gevallen gaat de aanwezigheid van deze follikels niet gepaard met klachten, hoewel er soms pijn in de bekkenstreek of dyspareunie wordt gemeld. Als de vrouw onder observatie blijft, blijkt meestal dat de vergrote follikels binnen 2 tot 3 maanden spontaan verdwijnen. Indien dit niet het geval is, wordt voortzetting van de echografische observatie en andere diagnostische/therapeutische maatregelen aanbevolen. Incidenteel is chirurgische interventie noodzakelijk.

Levonorgestrel

Lage doses levonorgestrel kunnen de glucosetolerantie aantasten en de glucosespiegel van diabetische gebruiksters van Mirena dient dan ook gecontroleerd te worden. In het algemeen is er echter geen noodzaak tot aanpassen van het therapeutische regime bij diabetespatiënten.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij bepaalde vormen van ernstige depressiviteit. Bij predispositie voor melasma direct zonlicht vermijden. Bij pijn in de bovenbuik of leververgroting dient de mogelijkheid van leveradenomen in de diagnosestelling te worden betrokken. Bij opsturen van pathologisch-anatomisch materiaal moet progestageengebruik worden gemeld. Bij het gebruik van Mirena zijn endometriumpoliepen van microscopische afmetingen en cervicale dysplasie gemeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van progestagenen kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van stoffen die inductie geven van leverenzymen, met name cytochroom P450. Hierbij gaat het om anticonvulsiva (bijv. barbituraten, fenytoïne, carbamazepine), antibiotica (bijv. rifampicine, rifabutine) en antivirale middelen (bijv. nevirapine, efavirenz) en sint-janskruid.

Van orale anticonceptiva is bekend dat leverenzyminductie kan leiden tot doorbraakbloedingen en onbedoelde zwangerschappen. Echter, de invloed van leverenzyminducerende stoffen op de doeltreffendheid van Mirena is niet bekend, maar deze is naar verwachting niet van groot belang, gezien het lokale werkingsmechanisme.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het geval van onverwachte zwangerschap bij gebruik van Mirena moet het IUD verwijderd en beëindiging van de zwangerschap overwogen worden. Indien deze procedure niet mogelijk is, moet de patiënte op de hoogte worden gebracht van het verhoogde risico op spontane abortus of vroegtijdige bevalling hetgeen waargenomen is bij gebruik van zowel koperhoudende als plastic IUD's. In elk geval moeten bovengenoemde zwangerschappen nauwlettend gecontroleerd worden.

Door de intra-uteriene toediening en de plaatselijke blootstelling aan het hormoon moet rekening gehouden worden met mogelijk optreden van viriliserende effecten op de foetus. Vanwege de zeldzaamheid heeft men geen klinische ervaring opgedaan i.v.m. het effect van Mirena op de zwangerschap.

Borstvoeding

Door de lokale toepassing is de systemische beschikbaarheid van levonorgestrel laag. Ongeveer 0,1% van de dosis levonorgestrel wordt overgedragen op de zuigeling bij het geven van borstvoeding. Omdat er geen risico voor de zuigeling is te verwachten, kan bij gebruik van Mirena borstvoeding worden gehandhaafd.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen vaker voor in de eerste maanden na insertie en nemen daarna af. Behalve de bijwerkingen in rubriek 4.4 zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij Mirena-gebruiksters.

Bijwerkingen die meer dan 10% van de gebruiksters ervaren, zijn uteriene/vaginale bloedingen (waaronder spotting, oligomenorroe, amenorroe) en goedaardige ovariumcysten.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer gerangschikt op MedDRA orgaansysteem/klasse (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op klinische studies.

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen		
	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1.000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, zenuwachtigheid, verminderd libido	Stemmingswisselingen	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Opgeblazen gevoel	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia, hirsutisme, pruritus, eczeem	Huiduitslag, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in het bekken, dysmenorroe, vaginale secretie, vulvovaginitis, gevoelige borsten, pijnlijke borsten, expulsie van het IUD	Ontstekingen in het bekken, endometritis, cervicitis/ Pap-smear normaal, klasse II	Uteriene perforatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	
Onderzoeken	Gewichtstoename		

Wanneer een vrouw zwanger raakt met Mirena *in situ* is het relatieve risico op ectopische zwangerschap verhoogd.

Bij Mirena zijn gevallen van borstkanker gemeld (frequentie onbekend).

Redenen om het IUD te verwijderen kunnen - afgezien van kinderwens - zijn:

Aanhoudende krampende buikpijn; ontstekingen van de uterus of van het kleine bekken om verdere uitbreiding van de ontsteking alsmede negatieve gevolgen voor de vruchtbaarheid te voorkomen. Zelfs bij onopvallende verschijnselen die aan een ontsteking doen denken (bijvoorbeeld fluor) is een bacteriologisch onderzoek en eventueel behandeling met antibiotica aangewezen. Worden er in het cytologisch uitstrijkje actinomyces gevonden, dan valt - in het bijzonder als het IUD zich al langere tijd in utero bevindt - te overwegen het IUD uit voorzorg te verwijderen, ook bij vrouwen zonder klachten, en een adequate behandeling in te stellen. Als er sprake is van verplaatsing van het IUD naar de baarmoederhals of penetratie in de baarmoederwand, of bevindt het zich zelfs geheel buiten de uterus, dan moet vanwege de verminderde, respectievelijk afwezige bescherming tegen zwangerschap en vanwege eventueel te verwachten complicaties het IUD eveneens worden verwijderd. Mocht tijdens het gebruik van het IUD een zwangerschap optreden, dan is het aan te bevelen het IUD te verwijderen door aan de draadjes te trekken, omdat hierdoor het risico op een miskraam en eventuele infectie kan worden verminderd. De kans op een miskraam is in een dergelijk geval 50%, terwijl mogelijkserwijs ook de kans op een septische abortus vergroot is.

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: G02BA03

Farmacotherapeutische groep: IUD met progestagenen

Mirena is een IUD dat het progestageen levonorgestrel bevat. Het levonorgestrel wordt rechtstreeks afgegeven in de uterus, in een lage dagelijkse dosis.

Het werkingsmechanisme van Mirena is hoofdzakelijk gebaseerd op de volgende effecten:

- onderdrukking van de ovulatie bij sommige vrouwen
- plaatselijke effecten van het IUD op het endometrium
- voorkomen van proliferatie van het endometrium

Waarschijnlijk speelt ook verdikking van de cervicale mucus een rol.

De anticonceptieve werkzaamheid van Mirena is onderzocht in 5 klinische studies met in totaal 3330 vrouwen bij wie Mirena was geplaatst. De Pearl-index (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) is 0,21 na 1 jaar (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,08 - 0,45) en 0,14 na 5 jaar (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,07 - 0,26). Hierbij zijn ook de zwangerschappen meegerekend die zijn opgetreden na onopgemerkte expulsie. Daarnaast is het cumulatieve zwangerschapscijfer/100 vrouwjaren gebruik met 95% betrouwbaarheidsinterval in onderstaande tabel weergegeven. Deze hoge mate van bescherming tegen zwangerschap wordt ook in de praktijk bereikt omdat, anders dan bij orale anticonceptiva, de anticonceptieve werking van Mirena niet afhankelijk is van de regelmatige inname van tabletten.

Jaar	Cumulatieve zwangerschapscijfer/ 100 vrouwjaren*	95% betrouwbaarheidsinterval
Tot en met het 1 ^e jaar	0,20	0,09 – 0,46
Tot en met het 5 ^e jaar	0,71	0,37 – 1,33

* Kaplan-Meier rekenmethode

De kans op een ectopische zwangerschap met Mirena is circa 0,1% per jaar. Dit is lager dan bij vrouwen die geen anticonceptie gebruiken (0,3-0,5% per jaar). Doordat het aantal accidentele zwangerschappen lager is dan met verschillende koperhoudende IUD's treden er absoluut gezien minder ectopische zwangerschappen op.

Mirena veroorzaakt binnen 3 maanden een sterke vermindering van de menstruele bloedingen. Sommige patiënten hebben helemaal geen menstruatie.

Tabel:

Optreden van amenorroe/geringe spotting (op minder dan 10% van de dagen) tijdens het klinisch onderzoek, bij vrouwen die bij aanvang van de studie perimenopauzaal waren.

Perimenopauzale vrouwen	1 jaar	2 jaar	5 jaar
Amenorroe of geringe spotting	49%	73%	93%

Postmenopauzale vrouwen	1 jaar	5 jaar
Amenorroe of geringe spotting	70-90%	82-91%

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na inbrenging komt levonorgestrel zonder vertraging vrij uit Mirena. De *in vivo* afgiftesnelheid in het cavum uteri is 20 µg/24 uur, afnemend tot 10 µg/24 uur na 5 jaar.

Levonorgestrel wordt d.m.v. het IUD rechtstreeks in de uterus toegediend. Hierdoor wordt de dagelijkse dosis in hoge mate beperkt, aangezien het hormoon onmiddellijk in het doelwitorgaan vrijkomt.

Absorptie

Na inbrengen van Mirena is levonorgestrel na 1 uur vindbaar in serum. De maximale concentratie wordt binnen twee weken na insertie bereikt. In overeenkomst met de dalende afgiftesnelheid neemt de mediane serumconcentratie van levonorgestrel af van 206 pg/ml (25^{ste} to 75^{ste} percentielen: 151 pg/ml tot 264 pg/ml) na 6 maanden tot 194 pg/ml (146 pg/ml tot 266 pg/ml) na 12 maanden en tot 131 pg/ml (122 pg/ml tot 161 pg/ml) na 60 maanden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een gewicht hoger dan 55 kilo.

Het is aangetoond dat lichaamsgewicht en serum SHBG-concentratie de systemische levonorgestrelconcentratie beïnvloeden, d.w.z. een laag lichaamsgewicht en/of hoog SHBG-gehalte verhogen de concentratie van levonorgestrel. Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd met een laag lichaamsgewicht (37 tot 55 kg) is de mediane serumconcentratie van levonorgestrel ongeveer 1,5 keer zo hoog vergeleken met vrouwen met een gewicht hoger dan 55 kilo.

Bij postmenopauzale vrouwen die Mirena samen met niet-orale oestrogeenbehandeling gebruiken neemt de mediane serumconcentratie van levonorgestrel af van 257 pg/ml (25^{ste} to 75^{ste} percentielen: 186 pg/ml tot 326 pg/ml) na 12 maanden tot 149 pg/ml (122 pg/ml tot 180 pg/ml) na 60 maanden. Als Mirena samen met orale oestrogeenbehandeling wordt gebruikt neemt de serumconcentratie van levonorgestrel na 12 maanden toe tot circa 478 pg/ml (25^{ste} to 75^{ste} percentielen: 341 pg/ml tot 655 pg/ml) vanwege de inductie van SHBG door orale oestrogeenbehandeling.

Distributie

Levonorgestrel is niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en specifiek aan SHBG. Ongeveer 1-2% van de levonorgestrel in de bloedsomloop is aanwezig als vrij steroïd en 42-62% is specifiek gebonden aan SHBG. Tijdens het gebruik van Mirena neemt de concentratie SHBG af. Dientengevolge neemt de fractie gebonden aan SHBG af tijdens de behandeling en neemt de vrije fractie toe. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 l.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn de ongeconjugeerde en geconjugeerde vormen van 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrel. Gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* studies is CYP3A4 het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de omzetting van levonorgestrel. CYP2E1, CYP2C19 en CYP2C9 kunnen ook betrokken zijn, maar in mindere mate.

Eliminatie

De totale klaring van levonorgestrel uit plasma is circa 1,0 ml/min/kg. Slechts sporen van levonorgestrel worden in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden met feces en urine met een excretieratio van circa 1. De excretiehalfwaardetijd die voornamelijk door metabolieten wordt bepaald is ongeveer 1 dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen anders dan de informatie die in de andere rubrieken van de SmPC zijn opgenomen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polydimethylsiloxaan elastomeer
Polydimethylsiloxaan Silastic Medical Tubing
Polyethyleen met 20-24% bariumsulfaat (T-body)
Polyethyleen met \leq 1% ijzeroxidekleurstof (E172) (verwijderingsdraad)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primaire verpakking: thermisch gevormde blisterverpakking (polyester) met een verwijderbare folie (TYVEK-polyethyleen)

Secundaire verpakking: kartonnen doos

6.6 Speciale voorzorgen voor insertie en verwijdering en andere instructies

Instructies voor insertie

Mirena® 20 microgram/24 uur intra-uterien afgiftesysteem

Mirena moet door een arts of verloskundige aseptisch worden ingebracht.

Mirena wordt met een inbrengsysteem (inserter) geleverd in een steriele verpakking. Deze mag pas direct voor het inbrengen worden geopend. Niet (opnieuw) steriliseren. Mirena is bestemd voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of geopend is. Niet meer inbrengen na de uiterste houdbaarheidsdatum (maand, jaar), die op het etiket staat vermeld.

Voorbereiding voor insertie

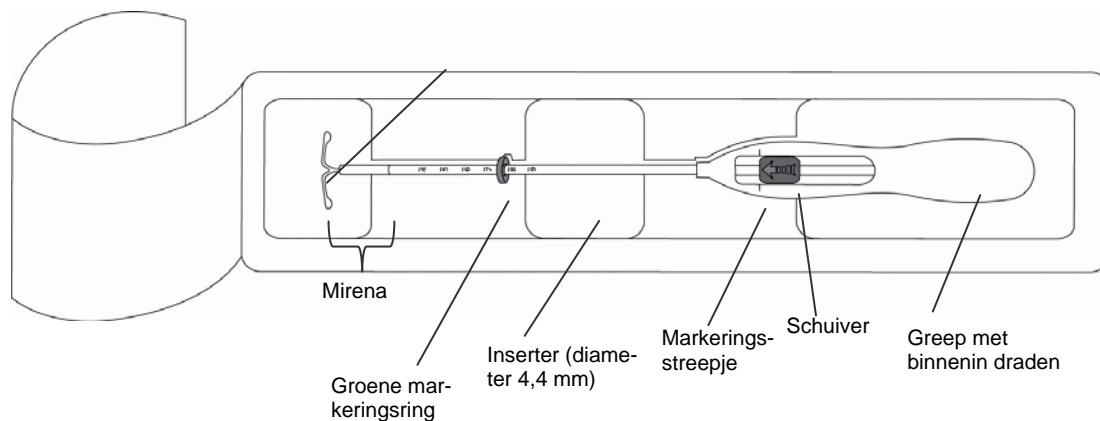
- Onderzoek de patiënte om de grootte en de ligging van de uterus vast te stellen, om eventuele symptomen van acute genitale infecties of andere contra-indicaties voor plaatsing van Mirena op te sporen en om een zwangerschap uit te sluiten.
- Plaats een speculum, breng de cervix in beeld en desinfecteer de portio en de vagina grondig.
- Laat u zo nodig bijstaan door een assistent(e).
- Haak de voorlip van de portio aan met een tenaculum of een andere forceps om de uterus te stabiliseren. Als de uterus in retroversie ligt, kunt u beter de achterlip aanhaken. Om het cervixkanaal te strekken kunt u voorzichtig aan de forceps trekken. De forceps moet op zijn plaats blijven en tijdens de insertieprocedure moet voorzichtig tractie worden uitgeoefend op de cervix.
- Breng een sonde via het cervixkanaal tot in de fundus om de uteruslengte te bepalen, om de richting van de baarmoederholte vast te stellen en om eventuele intra-uteriene afwijkingen op te sporen (bijv. een septum of submuceuze myomen) of een eerder geplaatst spiraaltje dat niet verwijderd is. Als de passage moeilijk verloopt, moet worden overwogen om het cervixkanaal te dilateren. Als dilatatie van de cervix vereist is, kunnen pijnstillers en/of een paracervicaal block worden toegepast.

Horizontale armen

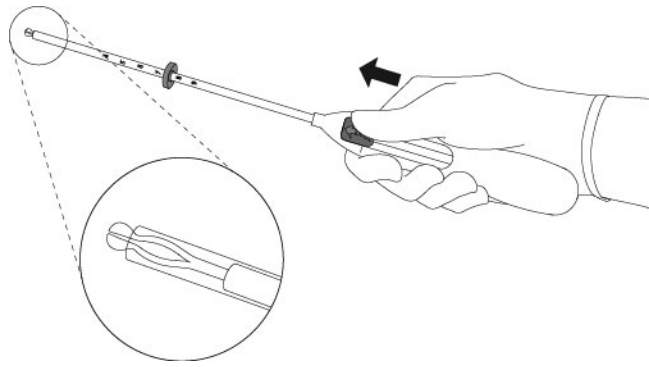
Insertie

1. Open de steriele verpakking volledig (figuur 1). Ga steriel te werk en gebruik steriele handschoenen.

Figuur 1

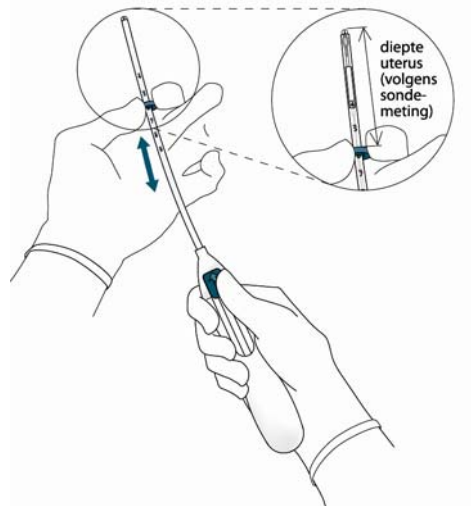


2. Duw de schuiver zo ver mogelijk **naar voren** in de richting van de pijl om Mirena in de inserter te laden (figuur 2).



BELANGRIJK! Duw de schuiver niet naar beneden omdat Mirena dan te vroeg zou kunnen worden afgegeven. Na afgifte kan Mirena niet opnieuw worden geladen.

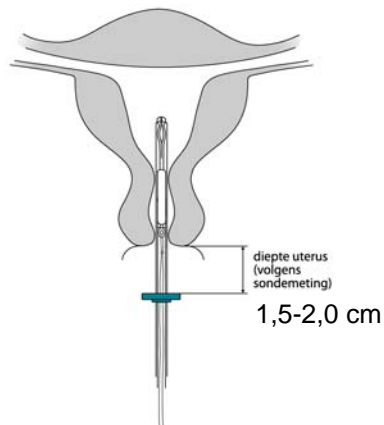
3. Houd de schuiver in de verste positie vast met duim en wijsvinger en plaats de **bovenrand** van de markeringsring op het niveau dat overeenstemt met de gesondeerde uterus-lengte (figuur 3).



Figuur 3

4. Terwijl u de schuiver in de **verste** positie houdt, brengt u de inserter in de cervix omhoog totdat de markeringsring ongeveer 1,5-2,0 cm van de portio verwijderd is (figuur 4); dit om de horizontale armen van Mirena voldoende ruimte te geven om te ontvouwen.

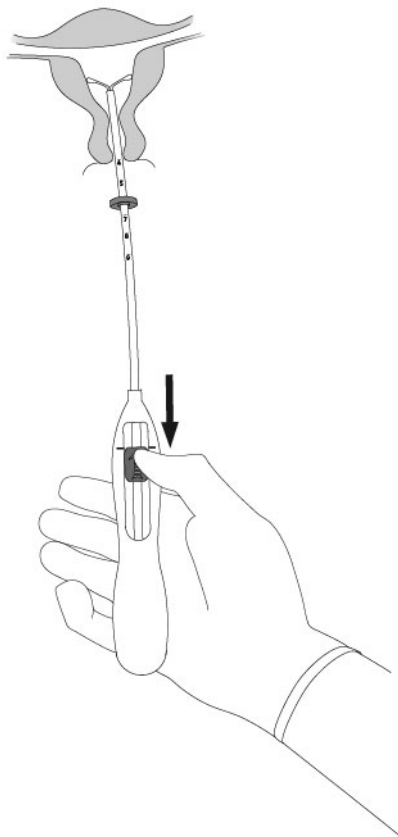
Figuur 4



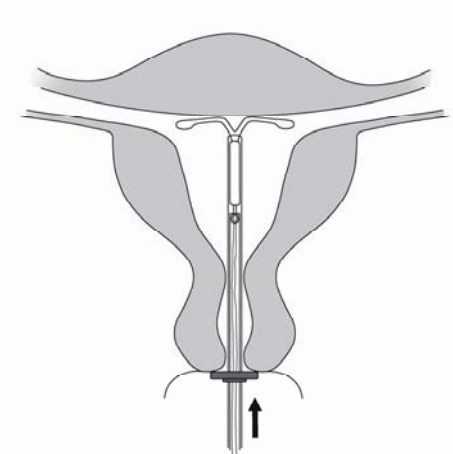
BELANGRIJK! Forceer de inserter niet. Dilateer zo nodig het cervixkanaal.

Figuur 5

5. Terwijl u de inserter stil houdt, trekt u de schuiver naar het merkteken toe om de horizontale armen van Mirena te ontvouwen (figuur 5). Wacht 5-10 seconden tot de horizontale armen volledig zijn geopend.

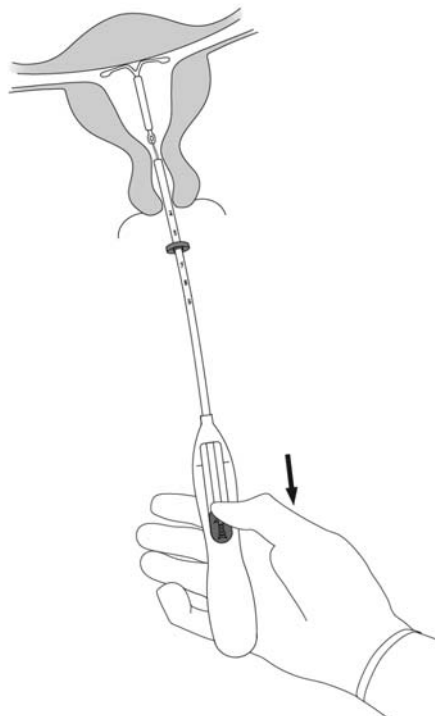


6. Duw de inserter voorzichtig naar de fundus **tot de ring tegen de portio komt**. De Mirena moet nu tegen de fundus aanzitten (figuur 6).



Figuur 6

7. Houd de inserter op zijn plaats en ontkoppel Mirena door **de schuiver helemaal naar beneden** te schuiven (figuur 7). Terwijl de schuiver constant naar beneden wordt gehouden, trekt u de inserter voorzichtig naar buiten. **Knip de draden door** op ongeveer 2-3 cm afstand van de portio.



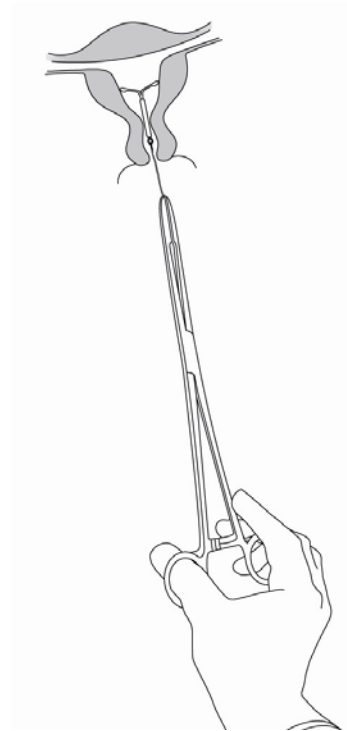
Figuur 7

BELANGRIJK! Als u vermoedt dat Mirena niet op de juiste plaats zit, moet u de positie controleren (bijv. echografisch). Verwijder Mirena als deze zich niet in de juiste positie bevindt. Een Mirena die verwijderd is, mag niet opnieuw worden ingebracht.

Verwijdering/vervangning

Figuur 8

Mirena wordt verwijderd door met een forceps aan de draadjes te trekken (figuur 8). Als de draadjes niet zichtbaar zijn en Mirena zich intra-uterien bevindt, kan er een smal tenaculum worden gebruikt om Mirena te verwijderen. Hiervoor kan dilatatie van het cervixkanaal nodig zijn.



Na verwijdering kunt u meteen een nieuwe Mirena plaatsen.

BELANGRIJK!

Na het verwijderen van Mirena moet gecontroleerd worden of deze nog intact is. Bij lastig verwijderen is in enkele gevallen gemeld dat de hormooncilinder (geneesmiddelkern en membraan) over de armen gleed, zodat de armen in de cilinder 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 cilinder helemaal loslaat van de T-vorm.

Na het verwijderen van Mirena kan er ook meteen een nieuw IUD worden ingebracht; in dit geval is geen aanvullende anticonceptie nodig.

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

Bayer B.V.
Energieweg 1
3641 RT MIJDRECHT
Tel.: 0297 280 666

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

In het register ingeschreven onder RVG 16681.

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

21 februari 1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6 19 december 2011