

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Mirena, IUD 20 microgram/24 uur levonorgestrel

#### MIRENA

≡ Naam van de gebruikster: .....

≡ Mirena is ingebracht op: .....

≡ Ingebracht door: .....

≡ Volgende controlebezoeken: 1. ....

2. ....

3. ....

4. ....

5. ....

≡ De gebruiksduur van Mirena is:  vijf jaar (bij gebruik als anticonceptiemiddel of bij versterkt menstrueel bloedverlies)  
 drie jaar (bij gebruik in combinatie met oestrogenen bij overgangsklachten)  
S.v.p. aankruisen wat van toepassing is.

Het Mirena-IUD moet omstreeks ..... / ..... (maand/jaar) worden verwijderd of vervangen.

Lot:

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

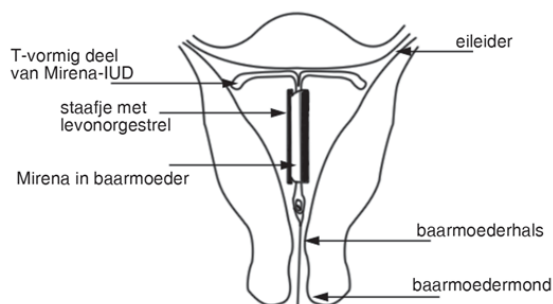
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Noteer op de voorpagina op welke datum Mirena bij u is ingebracht.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Mirena en waarvoor wordt dit middel gebruikt? .....	2
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn? .....	3
3. Hoe gebruikt u dit middel? .....	9
4. Mogelijke bijwerkingen .....	10
5. Hoe bewaart u dit middel? .....	12
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie .....	12

#### **1. Wat is Mirena en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Mirena is een 'intra-uterine device' (IUD), ook wel 'spiraaltje' genoemd, dat na het inbrengen elke dag een kleine hoeveelheid van het hormoon levonorgestrel afgeeft in de baarmoeder. Doordat Mirena T-vormig is, blijft het IUD goed in de baarmoeder zitten. In het verticale deel van de witte T-vorm zit een staafje dat levonorgestrel bevat. Onderaan de T-vorm zit een oogje waar twee bruinekleurde verwijderingsdraadjes aan vast zitten.



### Waar wordt Mirena voor gebruikt?

Mirena kan om verschillende redenen door uw arts worden voorgeschreven. Het IUD wordt voorgeschreven:

- als anticonceptiemiddel, om zwangerschap te voorkomen
- aan vrouwen die een oestrogeen hormoon gebruiken in verband met overgangsklachten, om (overmatige) groei van het baarmoederslijmvlies tegen te gaan
- aan vrouwen die last hebben van versterkt menstrueel bloedverlies.

### Hoe werkt Mirena?

Net als de pil bevat Mirena een hormoon waarvan de werking op het baarmoederslijmvlies (het endometrium) te vergelijken is met die van progesteron (een hormoon dat door het eigen lichaam wordt gemaakt). Levonorgestrel, het hormoon in Mirena, wordt continu toegediend en zorgt ervoor dat het endometrium in een rustfase komt zodat het niet meer reageert op oestrogenen (vrouwelijke hormonen die in de eierstokken worden aangemaakt). Daardoor wordt het baarmoederslijmvlies niet meer opgebouwd en worden de bloedingen veel lichter en ook minder pijnlijk.

In het begin geeft Mirena in de baarmoeder per 24 uur een hoeveelheid van 20 microgram (=0,02 mg) levonorgestrel af. Dit neemt geleidelijk aan wat af. Het Mirena-IUD kan 5 jaar in de baarmoeder blijven zitten. Als u Mirena bij overgangsklachten gebruikt, in combinatie met oestrogeentabletten, -pleisters of -gel, moet het IUD na 3 jaar worden vervangen. Er is namelijk nog niet onderzocht of Mirena voor deze manier van gebruik ook 5 jaar kan blijven zitten.

### Mirena als anticonceptiemiddel

De anticonceptieve werking van Mirena is gebaseerd op de volgende effecten:

- Het slijm dat zich in het baarmoederhalskanaal bevindt wordt 'taaiër', waardoor zaadcellen er moeilijker doorheen kunnen.
- Door de afgifte van het hormoon levonorgestrel in de baarmoeder kunnen zaadcellen hier niet normaal bewegen en functioneren. Dit verkleint de kans op een bevruchting.
- Het baarmoederslijmvlies (dit is de 'binnenbekleding' van de baarmoeder) wordt niet of nauwelijks opgebouwd. Hierdoor kan, als er toch een bevruchting plaatsvindt, een bevrucht eitje zich niet innestelen.
- Door de aanwezigheid van een vreemd voorwerp in de baarmoeder (het Mirena-IUD) kan een eitje dat eventueel is bevrucht zich niet innestelen.
- Bij sommige vrouwen wordt de eisprong (ovulatie) onderdrukt. Als er geen eitje vrijkomt, kan er geen bevruchting plaatsvinden.

Als gevolg van deze meervoudige werking van Mirena wordt zwangerschap voorkomen en zal het bloedverlies tijdens uw menstruatie geleidelijk aan, in het algemeen in ongeveer drie maanden, sterk verminderen.

### Mirena bij overgangsklachten

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt tijdens de natuurlijke menstruatiecyclus - onder invloed van lichaamseigen oestrogene en progestagene hormonen - het baarmoederslijmvlies opgebouwd en ook weer afgestoten (de menstruatie).

Bij vrouwen in de overgang houden de menstruaties uiteindelijk op en maakt het lichaam minder hormonen aan. Minder oestrogeen hormoon kan overgangsklachten (zoals 'opvliegers') veroorzaken. Een vrouw met overgangsklachten kan oestrogenen gebruiken om deze klachten tegen te gaan. Door het gebruik van oestrogeen hormoon wordt er ook weer baarmoederslijmvlies opgebouwd, maar als een vrouw niet meer menstrueert, wordt het slijmvlies niet meer afgestoten.

Omdat een dikke laag baarmoederslijmvlies een vergrote kans op kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker) kan geven, moet het baarmoederslijmvlies regelmatig worden afgebroken. Dit kan door - naast een oestrogeen hormoon - ook nog een progestageen hormoon te gebruiken tijdens een aantal dagen per maand (cyclus). Een andere mogelijkheid om overmatige groei van het baarmoederslijmvlies te voorkomen, is de groei van het baarmoederslijmvlies te onderdrukken. Dit is het geval bij Mirena, als gevolg van de werking van het progestagene hormoon levonorgestrel in het IUD.

#### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Mirena is niet bedoeld voor gebruik bij meisjes die nog niet menstrueren.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Algemene opmerkingen**

Voordat Mirena bij u geplaatst kan worden, zal uw arts u een aantal vragen stellen over uw persoonlijke ziektegeschiedenis en die van uw directe familieleden.

Hoewel Mirena zeer effectief is ter voorkoming van ongewenste zwangerschap, kan dit toch voorkomen. Ongeveer 2 van de 1000 vrouwen bij wie Mirena correct is geplaatst, worden zwanger in het eerste jaar. Bij langer gebruik neemt de kans op zwangerschap nog verder af.

In deze bijsluiter worden verschillende situaties beschreven waarin Mirena moet worden verwijderd of waarin de betrouwbaarheid van Mirena verminderd kan zijn. In die situaties moet u óf geen seks hebben óf een extra anticonceptiemiddel zonder hormonen gebruiken, zoals een condoom of een andere barrièremethode. Maak geen gebruik van de temperatuurmethode of periodieke onthouding. Deze methoden kunnen onbetrouwbaar zijn, omdat Mirena de maandelijkse veranderingen van de lichaamstemperatuur en het baarmoederhalsslijmvlies beïnvloedt.

Net als andere anticonceptiemiddelen met hormonen beschermt Mirena niet tegen infectie met het hiv-virus (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

In de hieronder genoemde situaties mag u Mirena niet gebruiken. Als één van deze situaties op u van toepassing is, moet u dit aan uw arts vertellen voordat u Mirena gaat gebruiken. Het is mogelijk dat uw arts u in dit geval een ander anticonceptiemiddel (zonder hormonen) aanraadt.

- U bent zwanger of zou zwanger kunnen zijn.
- U heeft een kwaadaardige aandoening die voor de groei afhankelijk is van progestageenhormonen, zoals bepaalde vormen van borstkanker.
- U heeft acute of steeds terugkerende ontstekingen in het kleine bekken (in de onderbuik), of u heeft dat gehad.
- U heeft een ontsteking van de baarmoederhals (cervicitis).
- U heeft een ontsteking van de geslachtsorganen of een soa (sexueel overdraagbare aandoening).
- U heeft een ontsteking van het baarmoederslijmvlies na een bevalling (endometritis postpartum).
- U heeft in de afgelopen drie maanden een abortus ondergaan waarna er een infectie is opgetreden.
- U heeft een aandoening die uw weerstand langdurig (chronisch) vermindert of die kan verergeren door bacteriën in de bloedbaan (bijvoorbeeld een afwijking van de hartkleppen of een aangeboren hartafwijking).
- Bij u bevindt het slijmvlies van de baarmoederhals zich ook op plaatsen buiten de baarmoederhals (cervixdysplasie).
- U heeft een kwaadaardige aandoening van de baarmoeder of de baarmoederhals, of er wordt vermoed dat u dit heeft.
- U heeft abnormale bloedingen uit de vagina waarvan de oorzaak niet bekend is.
- U heeft een al dan niet aangeboren misvorming van de baarmoeder.
- U heeft 'vleesbomen' in de baarmoeder (myomen) die de baarmoederholte vervormen.
- U heeft een acute leverziekte of een levertumor.
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u Mirena tegelijk gebruikt met een hormoon in verband met overgangsklachten, moet u ook rekening houden met de informatie in de bijsluiter van dit hormoon.

Neem contact op met uw arts als een van de onderstaande aandoeningen op u van toepassing is of ontstaat of verslechtert nadat Mirena bij u is ingebracht:

- migraine, verlies van het zicht aan één kant of andere symptomen die een teken kunnen zijn van een herseninfarct (tijdelijke blokkade van de bloedvoorziening van de hersenen)
- uitzonderlijk hevige hoofdpijn
- plotselinge stijging van uw bloeddruk
- ernstige vaataandoeningen zoals een beroerte of hartinfarct.

Mirena is niet de eerste keuze voor vrouwen die de menopauze al achter de rug hebben en waarvan de baarmoeder gekrompen is (gevorderde uteriene atrofie).

#### Mirena en roken

In het algemeen zouden vrouwen die een anticonceptiemiddel gebruiken dat hormonen bevat, moeten stoppen met roken. Dit advies geldt ook voor het gebruik van Mirena.

#### Mirena en endometriose

Endometriose is een afwijking waarbij het baarmoederslijmvlies (het endometrium) zich ook op plaatsen buiten de baarmoeder bevindt (bijvoorbeeld in de darmen). Als u deze aandoening heeft, kunt u Mirena gebruiken, maar uw arts zal u waarschijnlijk regelmatig terug laten komen voor controle. De klachten zullen over het algemeen minder worden. Als de aandoening tijdens het gebruik van het Mirena-IUD echter verergert, kan het in sommige gevallen nodig zijn om het IUD te verwijderen.

#### Diabetes

Levonorgestrel, het hormoon in Mirena, kan - theoretisch - de behoefte aan glucose veranderen. Het kan daarom voor vrouwen die suikerziekte (diabetes mellitus) hebben noodzakelijk zijn de glucosespiegels zorgvuldig te controleren. Meestal is het niet nodig de hoeveelheid diabetesmedicijnen aan te passen.

#### Menstruatiepatroon

Als gevolg van het hormoon in Mirena zal uw menstruatiepatroon gaan veranderen. Mirena brengt het baarmoederslijmvlies in een rustfase, een toestand die vergelijkbaar is met die tijdens een periode van borstvoeding. Omdat het enkele maanden kan duren tot dit nieuwe evenwicht wordt bereikt, kan tijdens deze eerste maanden na het plaatsen soms onregelmatig bloedverlies optreden. Meestal gaat het om druppelsgewijs bloedverlies (spotting). De hoeveelheid bloedverlies verschilt van vrouw tot vrouw, maar vermindert meestal geleidelijk. Tijdens de eerste maand van het gebruik kan het bloedverlies regelmatig optreden, waardoor het lijkt alsof de menstruatie enkele weken aanhoudt. Na verloop van tijd zal het bloedverlies minder worden en minder vaak optreden; na drie tot zes maanden neemt dit af tot enkele dagen bloedverlies per maand. Bij een klein aantal vrouwen kan het voorkomen dat er direct na plaatsing geen bloedverlies meer is.

Blijft uw menstruatie 6 weken of langer uit na het begin van uw vorige menstruatie, vertel dit dan aan uw arts. Er hoeft niets aan de hand te zijn, maar om een zwangerschap uit te sluiten kan uw arts toch besluiten een zwangerschapstest te doen.

Als u Mirena gebruikt in verband met overgangsklachten en nog menstrueert, zal het maandelijkse bloedverlies in de loop van het eerste jaar van gebruik afnemen en zullen de bloedingen uiteindelijk wegblijven.

Onregelmatige bloedingen kunnen de verschijnselen van een kwaadaardige aandoening van de baarmoeder maskeren. Bij abnormaal bloedverlies moet u daarom contact opnemen met uw arts.

#### Medisch onderzoek

Voordat Mirena wordt ingebracht is het mogelijk dat uw arts eerst een aantal onderzoeken bij u doet,

zoals een uitstrijkje van de baarmoederhals (Pap-smear), onderzoek van de borsten en onderzoek naar infecties waaronder soa's. Ook zal er worden onderzocht wat de ligging van uw baarmoeder is en hoe groot deze is.

Mirena is niet geschikt als middel om zwangerschap te voorkomen na onbeschermd seks.

#### Ontstekingen in het kleine bekken (onder in de buik)

Elk Mirena-IUD wordt steriel verpakt en is steriel zolang de verpakking gesloten blijft.

Tijdens het inbrengen beschermt de inbrengbuis de Mirena tegen besmetting met bacteriën of andere micro-organismen.

Van koperhoudende IUD's is bekend dat zij een verhoogd risico geven op een ontsteking in het kleine bekken. Dit risico is in de eerste maand na het inbrengen het hoogst; daarna neemt het risico af.

Het risico op ontstekingen is hoger als u of uw partner meerdere seksuele partners heeft of als u nog geen kinderen heeft. Ontstekingen in het kleine bekken moeten direct behandeld worden. Een ontsteking in het kleine bekken kan de vruchtbaarheid aantasten en de kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap vergroten.

In zeer zeldzame gevallen kan kort na het inbrengen van een IUD een ernstige infectie of sepsis (zeer ernstige infectie, die een dodelijke afloop kan hebben) optreden.

Mirena moet verwijderd worden bij herhaalde ontstekingen in het kleine bekken of ontstekingen van de binnenwand van de baarmoeder, of als een acute infectie heel ernstig is of niet binnen een paar dagen verbetert door de behandeling.

Neem direct contact op met uw arts als u last heeft van aanhoudende pijn in de onderbuik, koorts, pijn tijdens seks of abnormale bloedingen. Als u kort na het inbrengen ernstige pijn of koorts krijgt, kan dit betekenen dat u een ernstige infectie heeft die onmiddellijk behandeld moet worden.

#### Uitstoting van het IUD

In zeldzame gevallen kunnen de samentrekkingen van de spieren van de baarmoeder tijdens menstruatie het IUD van zijn plek of uit de baarmoeder duwen. Mogelijke symptomen hiervan zijn pijn en abnormale bloedingen. Als het IUD niet meer op zijn plek zit, kan de werkzaamheid verminderd zijn. Als het IUD uit de baarmoeder is gekomen bent u niet langer beschermd tegen zwangerschap. U kunt met uw vinger controleren of u de draadjes nog kunt voelen, bijvoorbeeld onder de douche (N.B. u moet echter nooit aan de draadjes trekken). Als u denkt dat de Mirena (gedeeltelijk) uit uw baarmoeder is gekomen of als u de draadjes niet kunt voelen, moet u geen seks hebben of moet u een ander anticonceptiemiddel gebruiken en dient u contact op te nemen met uw arts. Omdat Mirena meestal het bloedverlies bij menstruatie vermindert, kan meer bloedverlies bij menstruatie een aanwijzing zijn dat de Mirena uit de baarmoeder is gekomen.

#### Perforatie

Perforatie of penetratie van de baarmoederwand kan voorkomen, meestal tijdens het plaatsen, hoewel het soms pas later opgemerkt wordt. Een Mirena die buiten de baarmoederholte is komen te zitten beschermt niet goed tegen zwangerschap en moet zo snel mogelijk worden verwijderd. Er kan hiervoor een operatie nodig zijn. De kans op perforatie is verhoogd bij vrouwen die borstvoeding geven, en bij vrouwen die zijn bevallen in de 36 weken voor het plaatsen en kan verhoogd zijn bij vrouwen bij wie de baarmoeder naar achteren ligt (baarmoeder in retroversie-flexie). Als u vermoedt dat bij u een perforatie is opgetreden, vraag dan meteen advies van een arts. Vertel daarbij dat bij u een Mirena is geplaatst, vooral wanneer deze arts niet degene is die het IUD heeft geplaatst.

Mogelijke tekenen en symptomen van perforatie kunnen zijn:

- ernstige pijn (lijkend op menstratiekrampen) of meer pijn dan verwacht
- hevige vaginaal bloedverlies (na het plaatsen)
- pijn of vaginaal bloedverlies dat langer dan een paar weken aanhoudt
- plotselinge veranderingen in uw menstratiepatroon
- pijn tijdens seks
- u kunt niet langer de draadjes van de Mirena voelen (zie rubriek 3 "Hoe gebruikt u dit middel? -Waar moet u op letten tijdens het gebruik van Mirena?")

### Borstkanker

Bij vrouwen die een combinatiepil (anticonceptiepil met een oestrogeen en een progestageen hormoon) gebruiken, wordt iets vaker borstkanker vastgesteld. Het is echter niet bekend of het wordt veroorzaakt door het pilgebruik. Het kan bijvoorbeeld ook zijn dat er meer borstkanker wordt ontdekt bij vrouwen die een combinatiepil gebruiken, omdat zij vaker door hun arts worden onderzocht. De kans op het krijgen van borstkanker wordt geleidelijk aan kleiner na het stoppen met een combinatiepil. Waarschijnlijk is de kans op het vaststellen van borstkanker niet vergroot bij gebruik van Mirena, een anticonceptiemethode met alleen een progestageen hormoon.

Vrouwen onder 50 jaar die nog geen menopauze hebben gehad, hebben geen verhoogde kans op borstkanker door Mirena.

Het risico op borstkanker is wel verhoogd bij vrouwen die de menopauze al hebben gehad en die hormoonvervangings therapie gebruiken in verband met overgangsklachten in de vorm van tabletten of pleisters. Dit risico is hoger wanneer de hormoonvervangings therapie zowel een progestageen als oestrogeen hormoon bevat, dan wanneer de therapie alleen een oestrogeen hormoon bevat. Het is belangrijk om ook rekening te houden met de informatie in de bijsluiter van de hormoonvervangings therapie.

Het is belangrijk om regelmatig uw borsten te controleren. Als u een knobbeltje voelt, moet u contact opnemen met uw arts.

### Buitenbaarmoederlijke zwangerschap

De kans dat u zwanger wordt tijdens het gebruik van Mirena is zeer klein. Maar als u zwanger wordt tijdens het gebruik van Mirena, is het risico dat het embryo zich buiten de baarmoeder bevindt (buitenbaarmoederlijke zwangerschap) relatief verhoogd. Bij vrouwen bij wie de Mirena correct is geplaatst, is het aantal buitenbaarmoederlijke zwangerschappen ongeveer 1 per 1000 vrouwen per jaar.

Dit is minder dan bij vrouwen die helemaal geen anticonceptie gebruiken (ongeveer 3 tot 5 per 1000 vrouwen per jaar). Vrouwen die al een buitenbaarmoederlijke zwangerschap hebben doorgemaakt, een operatie in het bekken hebben ondergaan, of een ontsteking in het kleine bekken hebben doorgemaakt, hebben een vergrote kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Een buitenbaarmoederlijke zwangerschap is een ernstige aandoening waarvoor direct medische hulp nodig is. De volgende klachten zouden kunnen betekenen dat u een buitenbaarmoederlijke zwangerschap heeft:

- U menstrueert niet meer en daarna krijgt u aanhoudende bloedingen en/of pijn
  - U heeft vage of juist zeer ernstige pijn in uw onderbuik
  - U heeft normale zwangerschapsverschijnselen, maar u heeft ook bloedingen en bent duizelig.
- Neem in dit geval direct contact op met uw arts.

### Duizeligheid

Sommige vrouwen voelen zich duizelig na het inbrengen van Mirena. Dit is een normale reactie van het lichaam. Uw arts zal u even laten rusten nadat Mirena is ingebracht.

### Vergrote follikels in de eierstokken

Omdat het beschermende effect van Mirena tegen zwangerschap vooral lokaal (in de baarmoeder) werkt, hebben veel vrouwen in de vruchtbare leeftijd meestal een normale cyclus met een eisprong. Soms kunnen hierbij vergrote follikels ontstaan. Meestal veroorzaken deze geen klachten, maar sommige kunnen pijn in het bekken of pijn tijdens seks veroorzaken. Doorgaans verdwijnen vergrote follikels vanzelf weer.

### Psychische stoornissen

Sommige vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen waaronder Mirena gebruiken, hebben melding gemaakt van depressie of neerslachtigheid. Depressie kan ernstig zijn en kan soms tot zelfmoordgedachten leiden. Als u stemmingswisselingen en symptomen van depressie ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor verder medisch advies.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Omdat Mirena voornamelijk een lokale werking heeft, is het niet waarschijnlijk dat het gebruik van andere geneesmiddelen tijdens het gebruik van Mirena de kans op zwangerschap verhoogt. Het wordt echter aangeraden om het uw arts of apotheker te vertellen als u naast Mirena nog andere geneesmiddelen gebruikt, u dat kort geleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

### Zwangerschap

U mag Mirena niet gebruiken als u zwanger bent of vermoedt dat u zwanger bent.

Als u tijdens het gebruik van Mirena zwanger raakt, moet u de Mirena zo spoedig mogelijk door uw arts laten verwijderen. Ook moet u met uw arts bespreken of het noodzakelijk is de zwangerschap te beëindigen. Bij een zwangerschap met een IUD in de baarmoeder, is er een grotere kans op een miskraam of een vroegtijdige bevalling. In elk geval moet een dergelijke zwangerschap nauwlettend worden gecontroleerd.

Het hormoon in Mirena wordt in de baarmoeder afgegeven. Dit betekent dat het ongeboren kind wordt blootgesteld aan een relatief hoge concentratie hormoon in de baarmoeder, hoewel de hoeveelheid hormoon waar het via de placenta en bloedbaan aan wordt blootgesteld, klein is. Er moet rekening worden gehouden met het effect van zo'n hoeveelheid hormoon op het ongeboren kind. Tot nu toe zijn er geen gevallen bekend van aangeboren afwijkingen ontstaan tijdens zwangerschappen waarbij Mirena de hele zwangerschap in de baarmoeder is blijven zitten.

### Borstvoeding

Mirena kan worden gebruikt tijdens borstvoeding. De dagelijkse dosis van het hormoon in Mirena en de hoeveelheid in uw bloed zijn lager dan bij orale anticonceptiemiddelen. Er zijn heel kleine hoeveelheden van het levonorgestrel teruggevonden in de moedermelk (0,1% van de dosis wordt overgedragen op de zuigeling).

### Vruchtbaarheid

Na het verwijderen van Mirena keert de normale vruchtbaarheid terug.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet bekend of Mirena de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

## **Mirena bevat bariumsulfaat**

Aan het T-vormig deel van Mirena is bariumsulfaat toegevoegd. Hierdoor kan Mirena zonodig met röntgen-apparatuur in het lichaam zichtbaar worden gemaakt om te controleren of het IUD nog goed op zijn plaats zit.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Mirena wordt door uw arts in de baarmoeder geplaatst en is daar, afhankelijk van de reden waarom het IUD wordt gebruikt, gedurende 3 of 5 jaar werkzaam.

Voordat Mirena bij u wordt geplaatst, verricht uw arts eerst een inwendig gynaecologisch onderzoek. Dit wordt gedaan om de grootte en ligging van de baarmoeder te bepalen en om zwangerschap en andere aandoeningen waarbij Mirena niet mag worden gebruikt, uit te sluiten.

Het wordt aangeraden een Mirena te plaatsen binnen 7 dagen nadat uw menstruatie is begonnen. Als Mirena wordt verwijderd en u wilt niet zwanger worden dient onmiddellijk een nieuw Mirena-IUD te worden geplaatst, of u moet meteen starten met een andere vorm van anticonceptie. Afhankelijk van de anticonceptiemethode waar u op over wilt stappen, kan het nodig zijn om hier al 7 dagen van tevoren mee te starten. Overleg dit met uw arts. Mirena kan ook worden geplaatst onmiddellijk na een abortus (door curettage) in het eerste trimester.

Na een bevalling wordt geadviseerd Mirena pas na 6 weken te plaatsen (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn? – \_Perforatie'). Wanneer het slinken van de baarmoeder langzamer verloopt, moet worden gewacht tot 12 weken na de bevalling. Als u niet meer menstrueert en Mirena gaat gebruiken in verband met overgangsklachten (in combinatie met oestrogenen) kan het IUD op elk gewenst moment worden geplaatst.

Het plaatsen zelf duurt normaal gesproken maar een paar minuten en begint net als een inwendig onderzoek dat u misschien al eens heeft ondergaan. Omdat het inbrengen steriel moet gebeuren, worden de vagina en de baarmoedermond gedesinfecteerd. Met een zogenoemde kogeltang wordt de baarmoeder in de juiste positie gehouden waarna de Mirena wordt ingebracht. Hoe beter u zich kunt ontspannen, hoe minder u er van voelt.

In overleg met de arts kunt u een plaatselijke verdoving krijgen of kunt u van tevoren bepaalde pijnstillers nemen.

Wanneer het inbrengen van Mirena moeilijk is verlopen of wanneer u ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na het inbrengen heeft gehad, zal uw arts door middel van een lichamelijk onderzoek of via een echo een perforatie uitsluiten.

Nadat Mirena bij u is ingebracht, zal uw arts u vragen na 4 tot 12 weken terug te komen voor controle en daarna ten minste één keer per jaar. Uw arts zal beslissen hoe vaak en welke soort controles nodig zijn in uw geval. Als u klachten heeft, moet u contact opnemen met uw arts.

#### Hoe snel na het plaatsen is Mirena betrouwbaar?

Als Mirena tijdens de menstruatie - of in ieder geval binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie - wordt ingebracht, bent u direct na het inbrengen beschermd tegen zwangerschap. Als Mirena niet tijdens de menstruatie wordt ingebracht, moet u de eerste 7 dagen na het inbrengen een zogenaamde barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken.

#### Waar moet u op letten tijdens het gebruik van Mirena?

Aan het uiteinde van de Mirena zijn twee dunne draadjes bevestigd die na het inbrengen door uw arts op de juiste lengte worden afgeknipt. Deze draadjes maken het voor u mogelijk zelf te controleren of Mirena nog op zijn plaats zit. Breng een vinger in de vagina tot aan de baarmoedermond: als u daar de dunne draadjes kunt voelen, zit Mirena goed. Trek niet aan de draadjes, want daardoor kan de Mirena naar buiten komen! Wanneer de draadjes niet meer voelbaar zijn, kunnen ze omhooggeschoven zijn in het baarmoederhalskanaal of kan de Mirena mogelijk zijn verschoven. Het is ook mogelijk dat de Mirena zich buiten de baarmoeder bevindt of geheel is uitgestoten (expulsie), of dat deze in of door de wand van de baarmoeder is gedrongen (perforatie). Raadpleeg in dit geval uw arts en zorg dat u geen seks hebt of dat u een barrièremethode (zoals condooms) gebruikt. Hij/zij zal dan met behulp van bijvoorbeeld echografisch onderzoek vaststellen waar de Mirena zich precies bevindt.

#### **Belangrijk**

Indien Mirena zich niet meer op de juiste plek bevindt, dan moet het IUD verwijderd worden en door een nieuwe worden vervangen.

Om Mirena te verwijderen, hoeft in het algemeen slechts voorzichtig aan de draadjes te worden getrokken. **Laat dit altijd door uw arts doen. Trek nooit zelf aan de draadjes.**

#### In welke gevallen moet u uw arts waarschuwen als u Mirena gebruikt?

In de volgende gevallen is het verstandig contact op te nemen met uw arts:

- als u denkt dat u zwanger bent
- bij aanhoudende pijn in de onderbuik, koorts of ongewone vaginale afscheiding
- als u - of uw partner - pijn heeft tijdens de geslachtsgemeenschap
- als u het kunststof gedeelte (de T-vorm) van Mirena kunt voelen
- als u de draadjes niet meer kunt voelen
- bij sterk of langdurig bloedverlies.

Vertel uw arts dat bij u een Mirena is geplaatst, vooral wanneer deze arts niet degene is die het IUD heeft geplaatst.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**



Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In de eerste maanden na het inbrengen van Mirena kunnen buik- of rugklachten voorkomen. Meestal verdwijnen deze klachten spoedig.

Bij vrouwen die een IUD als anticonceptiemiddel gebruiken, komen vaker infecties van de geslachtsorganen voor dan bij andere vrouwen. Hierdoor is de kans op onvruchtbaarheid of een buitenbaarmoederlijke zwangerschap groter dan normaal. Bij gebruik van het Mirena-IUD is dit risico lager dan bij gewone, zogenaamde koperhoudende IUD's (zie ook 'Ontstekingen in het kleine bekken'). Bij Mirena-gebruik zijn ook gevallen van borstkanker gemeld.

Als gevolg van de werkzame stof (levonorgestrel) zal het menstruatiepatroon veranderen. In de eerste paar maanden treedt er meer onregelmatig bloedverlies op, daarna vermindert de menstruele bloeding aanzienlijk en kan deze zelfs na verloop van tijd helemaal wegblijven.

Als u Mirena gebruikt in verband met overgangsklachten en nog menstrueert, zal het maandelijke bloedverlies in de loop van het eerste jaar van gebruik afnemen en zal de bloeding uiteindelijk wegblijven.

Hieronder worden mogelijke bijwerkingen gemeld van Mirena bij gebruik als anticonceptiemiddel of bij de behandeling van versterkt menstrueel bloedverlies.

De mogelijke bijwerkingen wanneer Mirena wordt gebruikt om (overmatige) groei van het baarmoederslijmvlies tegen te gaan bij vrouwen die een oestrogeen hormoon gebruiken in verband met overgangsklachten komen even vaak voor, tenzij anders aangegeven:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen bij meer dan 1 op de 10 vrouwen voor):

- Hoofdpijn
- Buikpijn / Pijn in het kleine bekken (onder in de buik)
- Veranderingen in de menstruatie, waaronder meer of minder bloedverlies, spotting, onregelmatige menstruaties (oligomenorroe) of het uitblijven van menstruaties (amenorroe)
- Ontsteking van de schaamlippen of de vagina\* (vulvovaginitis)
- Vaginale afscheiding\*.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen bij meer dan 1 op de 100, maar bij minder dan 1 op de 10 vrouwen voor):

- Depressieve stemming/depressie
- Zenuwachtigheid
- Verminderd libido (zin in seks)
- Migraine
- Misselijkheid
- Acne
- Overmatige lichaamsbeharing (hirsutisme)
- Rugpijn\*\*
- Goedaardige cystes (met vocht gevulde holtes) in de eierstokken
- Pijnlijke menstruatie (dysmenorroe)
- Gevoelige borsten
- Pijnlijke borsten
- Uitstoting van het IUD (geheel of gedeeltelijk)
- Gewichtstoename.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op de 100 vrouwen voor):

- Opgeblazen gevoel
- Haaruitval (alopecia)
- Jeuk (pruritus)
- Huiduitslag (eczeem)
- Geelbruine pigmentvlekken op de huid (chloasma)
- Pigmentvlekken (huidhyperpigmentatie)

- Perforatie van de baarmoeder
- Ontsteking in de onderbuik (inwendige vrouwelijke geslachtsorganen boven de baarmoederhals)
- Ontsteking van het baarmoederslijmvlies (endometritis)
- Ontsteking van de baarmoederhals (cervicitis/pap-smear normaal, klasse II)
- Vochtophoping (oedeem).

#### **Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen**

- Allergische reacties, waaronder huiduitslag, galbulten (urticaria) en plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvlieszen (bijv. keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angio-oedeem)
- Verhoging van de bloeddruk.

\* In klinische studies waarbij het beschermend effect op het baarmoederslijmvlies is onderzocht: "Vaak".

\*\* In klinische studies waarbij het beschermend effect op het baarmoederslijmvlies is onderzocht: "Zeer vaak".

De draadjes kunnen tijdens seks mogelijk gevoeld worden door uw partner.

Als u zwanger raakt tijdens het gebruik van Mirena, is het mogelijk dat de zwangerschap buitenbaarmoederlijk is (zie sectie 2, 'Buitenbaarmoederlijke zwangerschap').

In zeldzame gevallen kan er perforatie van de baarmoeder plaatsvinden; het IUD dringt dan in of door de wand van de baarmoeder.

Gevalen van sepsis (zeer ernstige infectie, die een dodelijke afloop kan hebben) zijn gemeld na het inbrengen van IUD's.

Er zijn gevallen van borstkanker gemeld.

#### **De volgende mogelijke bijwerkingen zijn gemeld in verband met het inbrengen of verwijderen van Mirena:**

- Pijn tijdens het inbrengen/verwijderen
- Bloedingen tijdens het inbrengen/verwijderen.

Tijdens het inbrengen of verwijderen van Mirena treedt er in heel zeldzame gevallen een reactie op die lijkt op 'flauwvallen': duizeligheid, zwarte vlekken voor de ogen, bleekheid, zweten, misselijkheid of braken. Deze reactie is ongevaarlijk en gaat binnen enkele minuten over. Als u epilepsie heeft, kan het inbrengen of verwijderen van Mirena een aanval veroorzaken.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Mirena is (in de onbeschadigde binnenverpakking) houdbaar tot de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na 'Niet te gebruiken na:'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Mirena moet vóór deze datum worden ingebracht. Als het Mirena-IUD eenmaal is geplaatst, kan het nog 3 jaar in de baarmoeder blijven als u het in verband met overgangsklachten gebruikt en nog 5 jaar als u het IUD als anticonceptiemiddel gebruikt of bij versterkt menstrueel bloedverlies.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is levonorgestrel. Een Mirena bevat 52 mg levonorgestrel.
- De andere stoffen in dit middel zijn polydimethylsiloxaan elastomeer, polydimethylsiloxaan Silastic Medical Tubing, colloïdaal siliciumdioxide, polyethyleen met bariumsulfaat (in het T-vormige deel), polyethyleen met ijzeroxidekleurstof (E172) (in de verwijderingsdraad).

### **Hoe ziet Mirena eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Iedere verpakking bevat één Mirena. Het IUD is steriel verpakt in een hermetisch afgesloten kunststof verpakking met daaromheen een langwerpige doos.

### **Registratiehouder/ompakker:**

Eureco-Pharma B.V.  
Boelewerf 2  
2987 VD Ridderkerk

### **Fabrikant**

Bayer Oy  
Turku  
Finland

Mirena is als geneesmiddel ingeschreven in het register onder:  
RVG 107217//16681 L.v.H.: Bulgarije

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in september 2019.**

## INFORMATIE VOOR DE MEDISCHE BEROEPSGROEP

### 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 ongeveer 18 µg per 24 uur na 1 jaar en tot 10 µg per 24 uur na 5 jaar. De gemiddelde afgifte is ongeveer 15 µg per 24 uur over de periode van 5 jaar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 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 witte T-vorm heeft aan de ene zijde een oogje en aan de andere twee horizontale armpjes. Aan het oogje zijn bruine verwijderingsdraadjes bevestigd. De T-vorm van Mirena bevat bariumsulfaat, waardoor het zichtbaar is bij röntgenonderzoek. 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.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Mirena vóór de menarche.

##### *Geriatrische patiënten*

Het gebruik van Mirena bij vrouwen ouder dan 65 jaar is niet onderzocht.

##### *Patiënten met een leverinsufficiëntie*

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

##### *Patiënten met een nierinsufficiëntie*

Het gebruik van Mirena bij vrouwen met nierinsufficiëntie is niet onderzocht.

- Insertie en verwijderen/vervangen

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

Het verdient sterk de voorkeur dat Mirena alleen wordt ingebracht door ervaren artsen (of verloskundigen/andere zorgverleners) die ervaring hebben met het inbrengen van Mirena of die daartoe voldoende training hebben 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 is verhoogd bij vrouwen die borstvoeding geven en bij inserties postpartum, en kan verhoogd zijn bij vrouwen met een uterus in retroversie-flexie (zie rubriek 4.4). Plaatsing na de bevalling (postpartum) 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 postpartum. Als een insertie moeilijk is verlopen en/of bij ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na de insertie, moet de mogelijkheid van een perforatie worden overwogen en moeten gepaste maatregelen worden genomen, zoals lichamelijk onderzoek en echografie. Alleen lichamelijk onderzoek (inclusief het controleren van de draadjes) kan mogelijk niet toereikend zijn om een partiële perforatie uit te sluiten.

#### *Verwijdering Mirena*

De Mirena moet na maximaal vijf jaar worden verwijderd.

Als na verwijdering van het Mirena-IUD geen alternatieve anticonceptiemethode is gestart, moet de vrouw er rekening mee houden dat elke geslachtsgemeenschap die plaatsvond in de week vóór de verwijdering van Mirena alsnog tot een zwangerschap kan leiden.

#### *Continueren anticonceptie na verwijdering Mirena*

- Als de vrouw dezelfde anticonceptiemethode wil blijven gebruiken, kan meteen een nieuw Mirena-IUD worden ingebracht. Er is dan geen aanvullende anticonceptie nodig.
- Als de vrouw een andere anticonceptiemethode wil gaan gebruiken dient, afhankelijk van de gekozen anticonceptiemethode, direct na verwijdering van het Mirena IUD of 7 dagen van tevoren een alternatieve anticonceptiemethode gestart te worden.

#### *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 het te worden weggegooid.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- zwangerschap of het vermoeden ervan
- aanwezigheid of vermoeden van mammacarcinoom of andere geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen
- acute, subacute of chronische ontstekingen in het kleine bekken, ook in de anamnese
- cervicitis
- genitale infecties; SOA
- endometritis postpartum
- in de afgelopen 3 maanden: een abortus gecompliceerd door een infectie
- aandoeningen die chronisch met een verminderde weerstand gepaard gaan of die als gevolg van bacteriëmie kunnen verergeren (klepafwijkingen, aangeboren hartafwijkingen)
- cervixdysplasie
- bevestigde maligniteit van het corpus uteri of van de cervix, of het vermoeden daarvan

- 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
- acute aandoeningen van de lever of levertumoren
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **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.

Gebruik van Mirena met een oestrogeen voor hormoonsuppletie therapie:

Indien Mirena wordt gebruikt samen met een oestrogeen voor hormoonsuppletie therapie, is de veiligheidsinformatie van het oestrogeen ook van toepassing en moet deze opgevolgd worden.

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

- Migraine, focale migraine met asymmetrisch zichtverlies of andere symptomen die op een cerebrale ischaemie kunnen duiden.
- Uitzonderlijk hevige hoofdpijn,
- Opmerkelijke stijging van de bloeddruk.
- Ernstige vaataandoeningen zoals een beroerte of myocard-infarct.

Mirena is niet de eerste keuze voor postmenopauzale vrouwen met gevorderde uteriene atrofie.

#### 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 bloedingspatroon, dienen passende diagnostische maatregelen genomen te worden.

#### Medisch onderzoek/consultatie

Voordat de Mirena wordt ingebracht, moet de vrouw worden ingelicht over de effectiviteit, de risico's inclusief de tekenen en symptomen van deze risico's zoals beschreven in de bijsluiters en de bijwerkingen. Er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd met inbegrip van een inwendig gynaecologisch onderzoek en onderzoek van de borsten. Indien nodig bevonden door de behandelend arts moet ook een Pap-smear worden uitgevoerd. 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 daarom nauwgezet worden gevolgd. Er moet bijzondere aandacht worden gegeven aan het trainen van de juiste insertietechniek. 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 4 tot 12 weken 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.

Mirena is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptivum.

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

Tijdens het eerste jaar van het gebruik ontwikkelt zich bij 57% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd geleidelijk een oligomenorroe, en bij 16% 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 kleine bekken

De inbrengbuis beschermt de Mirena tijdens de insertie tegen besmetting met micro-organismen. Het ontwerp van de Mirena-inserter is zodanig dat het het risico op infecties minimaliseert. Bij gebruiksters van koperhoudende IUD's is in de eerste maand na insertie het risico op een ontsteking in het kleine bekken het grootst; daarna neemt het risico af. Risicofactoren voor ontstekingen in het kleine bekken zijn het hebben van meerdere seksuele partners en nullipariteit. Een ontsteking in het kleine bekken kan de vruchtbaarheid aantasten en de kans op een ectopische zwangerschap vergroten.

Zoals bij andere gynaecologische of chirurgische procedures kan na insertie van een IUD een ernstige infectie of sepsis (inclusief groep-A streptokokkensepsis) optreden, hoewel dit zeer zeldzaam is.

Als de vrouw last heeft van recidiverende endometritis of ontstekingen in het kleine bekken, of als een acute infectie ernstig is of 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 vrouw dit merkt. De vrouw is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Partiële uitstoting kan de effectiviteit doen afnemen. Aangezien Mirena een vermindering van het menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van het menstrueel bloedverlies een indicatie zijn van een expulsie.

Een IUD dat zich niet meer op de juiste plaats bevindt, moet worden verwijderd en vervangen. Er kan

meteen een nieuw IUD worden geplaatst.

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.

#### 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

Perforatie of penetratie van het corpus uteri of van de cervix door een intra-uterien anticonceptiemiddel kan optreden. Meestal gebeurt dit tijdens de insertie, het is echter mogelijk dat dit pas enige tijd later wordt opgemerkt. De werkzaamheid van Mirena kan dan verminderd zijn. Het IUD moet in zo'n geval zo snel mogelijk worden verwijderd; operatief ingrijpen kan noodzakelijk zijn.

In een grote prospectieve, vergelijkende non-interventionele cohortstudie in IUD gebruiksters (N = 61.448 vrouwen) met een observatieperiode van 1 jaar, was de incidentie van perforatie 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) per 1000 inserties in het gehele studiecohort; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) per 1000 inserties in het Mirena-cohort en 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) per 1000 inserties in het koper-IUD-cohort.

De studie liet zien dat zowel het geven van borstvoeding ten tijde van de insertie als insertie tot 36 weken post partum geassocieerd werden met een verhoogd risico op perforatie (zie tabel 1). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat ingebracht werd.

**Tabel 1:** Incidentie van perforatie per 1000 inserties voor het gehele studiecohort geobserveerd gedurende 1 jaar, ingedeeld naar borstvoeding en tijd sinds bevalling (vrouwen die gebaard hebben).

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

Bij verlenging van de observatieperiode tot 5 jaar in een subgroep van deze studie (N = 39.009 gebruiksters van Mirena of een koperspiraaltje, van 73% van deze vrouwen was informatie beschikbaar over de volledige 5 jaar follow-up), was de incidentie van perforatie gedetecteerd op elk willekeurig moment gedurende de gehele periode van 5 jaar 2,0 (95% BI: 1,6 - 2,5) per 1000 inserties. Borstvoeding ten tijde van de insertie evenals insertie tot 36 weken na de bevalling werden bevestigd als risicofactoren in de subgroep die gedurende 5 jaar werd opgevolgd.

Het risico op perforaties kan verhoogd zijn bij vrouwen met een uterus in retroversie-flexie.

Herbeoordeling na insertie moet de leidraad volgen zoals hierboven gegeven onder de sectie "Medisch onderzoek/consultatie", met mogelijkheid tot aanpassing indien klinisch geïndiceerd bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie.

#### Borstkanker

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 bij 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.

Epidemiologische studies, waaronder een studie waarin Mirena is vergeleken met een koperspiraal, laten voor Mirena geen verhoogd risico op borstkanker zien bij premenopauzale vrouwen onder 50 jaar.

#### Risico bij postmenopauzale vrouwen

Het risico op borstkanker is verhoogd bij postmenopauzale vrouwen die systemische (d.w.z. orale of transdermale) hormoonsuppletie therapie gebruiken. Dit risico is hoger bij gecombineerde oestrogeenprogestageen hormoonsuppletie therapie dan bij hormoonsuppletie therapie met alleen oestrogenen. De productinformatie van het oestrogeencomponent van de behandeling moet ook worden geraadpleegd voor aanvullende informatie.

#### 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 Mirenagebruiksters is klein door de algeheel verlaagde kans op zwangerschap bij Mirenagebruiksters vergeleken met niet-gebruiksters van enige vorm van anticonceptie. In een grote prospectieve vergelijkende non-interventionele cohortstudie met een observatieperiode van 1 jaar was het percentage ectopische zwangerschappen met Mirena 0,02%. In klinische onderzoeken was het absolute percentage ectopische zwangerschappen met Mirena ongeveer 0,1% per jaar, vergeleken met 0,3-0,5% per jaar bij vrouwen die geen anticonceptie gebruiken. 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, moet de mogelijkheid van perforatie of dat het IUD is uitgestoten in overweging worden genomen. 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.

#### Vergrote follikels

Aangezien het anticonceptieve effect van Mirena in hoofdzaak het gevolg is van de intra-uteriene werking van het IUD, treden bij fertiele 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 7% van de Mirenagebruiksters zijn ovariumcysten gerapporteerd als bijwerking. 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 ovariumcysten 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.

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**

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren of inhiberen, wat kan resulteren in een verhoogde of verlaagde klaring van geslachtshormonen.

*Stoffen die de klaring van levonorgestrel verhogen, bijvoorbeeld:*

Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

De invloed van deze geneesmiddelen op de werkzaamheid van Mirena is niet bekend, maar wordt in verband met het lokale werkingsmechanisme gezien als niet van belangrijke aard.

*Stoffen met variabele effecten op de klaring van levonorgestrel:*

Veel hiv/HCV-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen of verlagen.

*Stoffen die de klaring van levonorgestrel verlagen, bijvoorbeeld:*

Sterke of gematigde CYP3A4-remmers, zoals azool-antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, itraconazol, ketoconazol of voriconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erythromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen. De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend, maar is naar verwachting beperkt gezien de lage serumconcentraties die bereikt worden met Mirena.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Mirena is gecontra-indiceerd tijdens een bestaande of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Mirena wordt aanbevolen het IUD te verwijderen, aangezien elk intra-uterien anticonceptivum dat *in situ* wordt gelaten het risico op spontane abortus en voortijdige weeën verhoogt.

Als bij zwangerschap Mirena vroeg wordt verwijderd, vermindert dit het risico op een spontane abortus maar het risico wordt niet helemaal weggenomen. Als het intra-uteriene anticonceptivum niet voorzichtig verwijderd kan worden moet beëindiging van de zwangerschap overwogen worden. Als de vrouw de zwangerschap wil voortzetten en het IUD niet verwijderd kan worden, moet zij op de hoogte worden gebracht van de risico's en de mogelijke gevolgen van voortijdige geboorte op het kind. Het verloop van een dergelijke zwangerschap moet nauwlettend gecontroleerd worden. Een ectopische zwangerschap moet worden uitgesloten. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die complicaties van de zwangerschap indiceren, zoals buikkrampen met koorts, direct te melden.

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, maar de vrouw moet worden verteld dat er, tot nu toe, geen bewijs is voor het ontstaan van geboortefwijkingen door Mirena in gevallen waarin zwangerschappen à terme zijn uitgedragen

met Mirena *in situ*.

#### Borstvoeding

De dagelijkse dosis en bloedconcentraties van levonorgestrel zijn lager bij Mirena dan bij orale anticonceptiva, hoewel er levonorgestrel is gevonden in moedermelk.

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.

#### Vruchtbaarheid

Na het verwijderen van Mirena keert de normale vruchtbaarheid terug.

#### **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**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ( $\geq 1/10$ ) zijn een veranderd menstruatiepatroon, inclusief toename en afname in menstrueel bloedverlies, spotting, oligomenorroe en amenorroe, hoofdpijn, buikpijn/pijn in het kleine bekken, vulvovaginitis en vaginale afscheiding.

Uteriene perforatie is een ernstige bijwerking die in zeldzame gevallen voor kan komen (zie ook rubriek 4.4).

##### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen gerapporteerd bij Mirena zijn samengevat in onderstaande tabel 2. Frequenties zijn gedefinieerd als Zeer Vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en Onbekend. De tabel geeft de bijwerkingen weer volgens MedDRA orgaansystemen / klasse (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op klinische studies voor de indicaties anticonceptie en idiopathische menorrhagie / versterkt menstrueel bloedverlies waarin 5.091 vrouwen zijn geïnccludeerd gedurende 12.101 vrouwjaren.

In onderzoeken voor de indicatie progestageenadjuvans ter voorkoming van endometriumhyperplasie tijdens oestrogeentherapie (waarin geïnccludeerd 514 vrouwen en 1218,9 vrouwjaren) zijn bijwerkingen met vergelijkbare frequentie waargenomen tenzij anders gespecificeerd in voetnoten.

**Tabel 2:** Bijwerkingen

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen			
	Zeer Vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Hypersensitiviteit, inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem
Psychische stoornissen		Depressieve stemming / depressie Zenuwachtigheid Verminderd libido		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn / pijn in het kleine bekken	Misselijkheid	Opgeblazen gevoel	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne Hirsutisme	Alopecia Pruritus Eczeem Chloasma / huid hyperpigmentatie	
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn**		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderd menstruatiepatroon, inclusief toename en afname in menstrueel bloedverlies, spotting, oligomenorroe en amenorroe Vulvovaginitis* Vaginale afscheiding*	Benigne ovariaalcyste Dysmenorroe Gevoelige borsten Pijn in de borsten** Expulsie van IUD (geheel of gedeeltelijk)	Uteriene perforatie*** Ontstekingen in het bekken Endometritis Cervicitis/ Pap-smear normaal, klasse II	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem	
Onderzoeken		Gewichtstoename		Verhoogde bloeddruk

\* Endometriumprotectiestudies: "Vaak"

\*\* Endometriumprotectiestudies: "Zeer Vaak"

\*\*\* Deze frequentie is gebaseerd op een grote prospectieve vergelijkende non-interventionele cohortstudie bij IUD-gebruiksters waaruit bleek dat borstvoeding op het moment van insertie evenals insertie tot 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren zijn voor perforatie (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken met Mirena waarbij vrouwen die borstvoeding kregen werden uitgesloten, was de frequentie van perforatie "zelden".

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Gevallen van sepsis (inclusief groep-A streptokokkensepsis) na IUD-insertie zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

##### *Zwangerschap, perinatale periode en puerperium*

Wanneer een vrouw zwanger raakt met Mirena *in situ* is het relatieve risico op ectopische zwangerschap verhoogd (zie rubriek 4.4).

##### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

De meerderheid van de vrouwen ondervindt veranderingen in hun menstruatiepatroon na insertie van Mirena. Tijdens de eerste 90 dagen na insertie van Mirena treedt er verlengd bloedverlies op bij 22% en onregelmatige bloedverlies bij 67% van de vrouwen. Dit neemt in de loop van het eerste jaar van gebruik af tot respectievelijk 3% en 19%. Gelijktijdig treedt er de eerste 90 dagen amenorroe op bij 0% en een veranderde bloedingsfrequentie bij 11% van de vrouwen, in de loop van het eerste jaar van gebruik neemt dit toe tot respectievelijk 16% en 57%.

Wanneer Mirena wordt gebruikt in combinatie met continue estrogeentherapie, nemen de bloedingen

bij de meeste vrouwen in het eerste jaar geleidelijk af tot ze verdwijnen.

De verwijderingsdraadjes kunnen tijdens gemeenschap worden gevoeld door de partner.

Er zijn gevallen van borstkanker gemeld (frequentie onbekend, zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de insertie- of verwijderingsprocedure van Mirena:

Pijn tijdens de procedure, bloedingen tijdens de procedure, insertiegerelateerde vasovagale reactie met duizeligheid of syncope. De procedure kan bij epileptische patiënten een insult veroorzaken.

#### 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 actinomycetes 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 mogelijkerwijs ook de kans op een septische abortus vergroot is.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Niet van toepassing.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: plastic IUD met progestagenen

ATC code: G02BA03

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

#### Werkingsmechanisme

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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 tabel 3 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 regelmatig

inname van tabletten.

**Tabel 3:** Cumulatief zwangerschapscijfer/100 vrouwjaren met 95% betrouwbaarheidsinterval

Jaar	Cumulatief zwangerschapscijfer/ 100 vrouwjaren*	95% betrouwbaarheidsinterval
Tot en met het 1 <sup>e</sup> jaar	0,20	0,09-0,46
Tot en met het 5 <sup>e</sup> 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 4:** 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

Het actieve bestanddeel van Mirena is levonorgestrel. 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. Geschatte *in vivo* afgiftesnelheden op verschillende tijdstippen worden weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5:** Geschatte *in vivo* afgiftesnelheden voor Mirena

Tijd	Geschatte <i>in vivo</i> afgiftesnelheid [ $\mu$ g/24 uur]
Initieel	20
1 jaar na insertie	18
5 jaar na insertie	10
Gemiddelde over 5 jaar	15

### Absorptie

Op basis van serumconcentratiemetingen is bekend dat levonorgestrel na het inbrengen zonder vertraging wordt afgegeven in de uterus holte. Meer dan 90% van het afgegeven levonorgestrel is systemisch beschikbaar.

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 (25ste tot 75ste 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.

Bij postmenopauzale vrouwen die Mirena samen met niet-orale oestrogeenbehandeling gebruiken neemt de mediane serumconcentratie van levonorgestrel af van 257 pg/ml (25ste tot 75ste 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 (25ste tot 75ste 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 het Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Minder dan 2% van de levonorgestrel in de bloedsomloop is aanwezig als vrij steroïd en 42-62% is specifiek gebonden aan SHBG. Levonorgestrel bindt met hoge affiniteit aan SHBG. Dientengevolge resulteren wijzigingen in de SHBG-concentratie in serum in een verhoging (bij hogere SHBG-concentraties) of in een verlaging (bij lagere SHBG-concentraties) van de totale levonorgestrelconcentratie in serum. De concentratie SHBG neemt gemiddeld af met ongeveer 20-30% tijdens de eerste maand na insertie van Mirena, blijft vervolgens stabiel tijdens het eerste jaar, en neemt daarna iets toe. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van levonorgestrel is ongeveer 106 l.

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.

#### Biotransformatie

Levonorgestrel wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De meest belangrijke metabole routes zijn de reductie van de  $\Delta^4$ -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  en 16 $\beta$ , gevolgd door conjugatie. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het oxidatieve metabolisme van levonorgestrel. De beschikbare *in vitro* data suggereren dat CYP-gemedieerde biotransformatie minder relevant is voor levonorgestrel van reductie en conjugatie.

#### 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.

#### Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van levonorgestrel is afhankelijk van de concentratie SHBG, die op zijn beurt weer wordt beïnvloed door oestrogenen en androgenen. Een daling van de SHBG-concentratie leidt tot een afname van de totale levonorgestrelconcentratie in serum, wat wijst op een niet-lineaire farmacokinetiek van levonorgestrel in relatie tot de tijd. Op basis van de voornamelijk lokale werking van Mirena is er geen invloed te verwachten op de werkzaamheid van Mirena.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, farmacokinetiek en toxiciteit, inclusief genotoxiciteit en carcinogeen potentieel van levonorgestrel. Onderzoeken bij apen met intra-uteriene afgifte van levonorgestrel gedurende 9 tot 12 maanden bevestigde de lokale farmacologische activiteit met goede lokale tolerantie en geen tekenen van systemische toxiciteit. Er werd geen embryotoxiciteit gezien bij konijnen na intra-uteriene toediening van levonorgestrel. De evaluatie van de veiligheid van de elastomeercomponenten van het hormoonreservoir, polyethyleen materialen van het product, en combinatie van elastomeer en levonorgestrel hebben, op basis van de beoordeling van genetische toxicologie in standaard *in vitro* en *in vivo* testsystemen én van biocompatibiliteitstests in muizen, ratten, cavia's, konijnen en *in vitro* testsystemen, geen bio-incompatibiliteit aan het licht gebracht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polydimethylsiloxaan elastomeer

Polydimethylsiloxaan Silastic Medical Tubing

Polyethyleen met bariumsulfaat (T-body)

Polyethyleen met ijzeroxidekleurstof (E172) (verwijderingsdraad)

Colloïdaal siliciumdioxide

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Mirena is (in de onbeschadigde binnenverpakking) houdbaar tot de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na 'niet te gebruiken na:'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Mirena moet vóór deze datum worden ingebracht.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**Primaire verpakking:** thermisch gevormde blisterverpakking met een verwijderbare folie

**Secundaire verpakking:** kartonnen doos

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor insertie

**Mirena** 20 microgram/24 uur intra-uterien afgiftesysteem

**Mirena moet door een arts of verloskundige aseptisch worden ingebracht.**

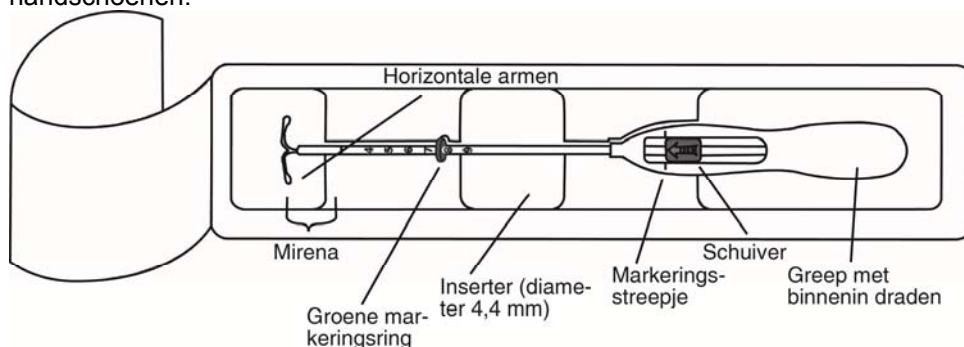
Mirena wordt met een inbrengsysteem (insertier) geleverd in een steriele verpakking. Deze mag pas direct voor het inbrengen worden geopend. Niet (opnieuw) steriliseren. Mirena is bestemd voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de binnenverpakking beschadigd of geopend is. Niet meer inbrengen na de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

### Vorbereiding 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 spiraalje 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.

### Insertie

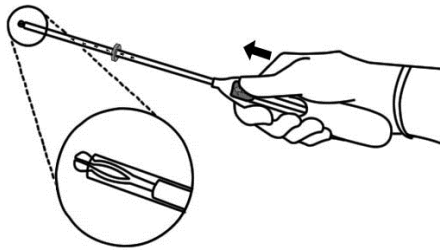
1. Open de steriele verpakking volledig (figuur 1). Ga steriel te werk en gebruik steriele handschoenen.



figuur 1



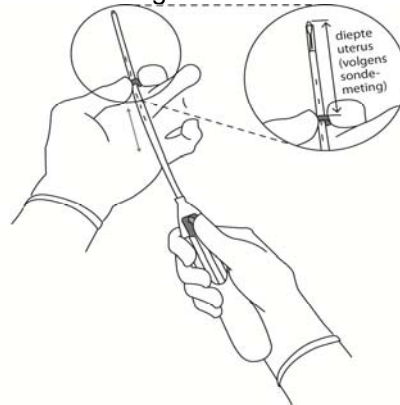
2. Duw de schuiver zo ver mogelijk **naar voren** in de richting van de pijl om Mirena in de inserter te laden (figuur 2).



figuur 2

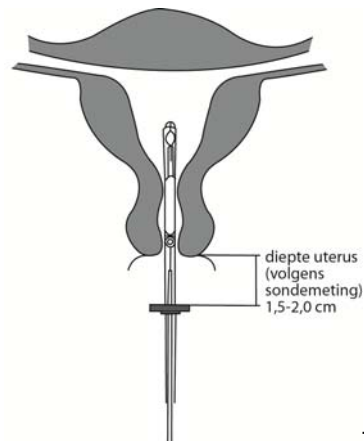
**BELANGRIJK!** Duw de schuiver niet naar beneden omdat Mirena dan te vroeg zou kunnen worden afgegeven. Na afgifte kan Mirena niet opnieuw worden geladen.

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 uteruslengte (figuur 3).



figuur 3

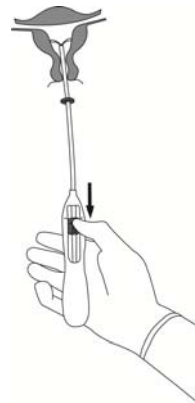
4. Terwijl u de schuiver in de **verste** positie houdt, brengt u de inserter in de cervix omhoog totdat de markeringsring ongeveer 1,5-2,0 cm van de portio verwijderd is (figuur 4); dit om de horizontale armen van Mirena voldoende ruimte te geven om te ontvouwen.



figuur 4

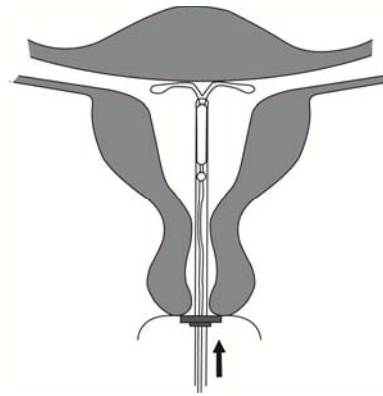
**BELANGRIJK!** Forceer de inserter niet. Dilateer zo nodig het cervixkanaal.

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.



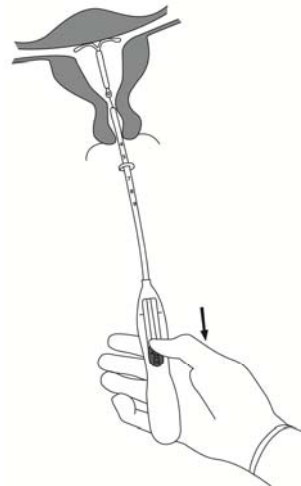
figuur 5

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/vervang**

Mirena wordt verwijderd door met een forceps aan de draadjes te trekken (figuur 8). Als de draadjes niet zichtbaar zijn en Mirena zich intrauterien 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.



figuur 8

#### **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 gleeed, 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 cylinder 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**

Eureco-Pharma B.V.  
Boelewerf 2  
2987 VD Ridderkerk

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

In het register ingeschreven onder:  
RVG 107217//16681 L.v.H.: Bulgarije.

**Deze informatie voor de medische beroepsgroep is voor de laatste keer goedgekeurd in september 2019.**