

## 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.

De gemiddelde in vivo afgiftesnelheid gedurende het eerste jaar is 20 µg levonorgestrel per 24 uur.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

Mirena wordt intra-uterien geplaatst. Het systeem beschermt gedurende een periode van 8 jaar tegen zwangerschap.

Voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies of menorrhagie is aangetoond dat Mirena gedurende een periode van 5 jaar werkzaam is. Als de klachten van hevig menstrueel bloedverlies na 5 jaar niet zijn teruggekeerd kan overwogen worden om het gebruik van Mirena te continueren tot maximaal 8 jaar.

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

Voor meer informatie over de timing van het verwijderen/vervangen zie de rubriek “Verwijderen/vervangen”.

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

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.

Insertie

Het verdient sterk de voorkeur dat Mirena alleen wordt ingebracht door zorgverleners die ervaring hebben met het inbrengen van Mirena en/of die daartoe voldoende training hebben gehad.

In de verpakking van Mirena wordt een herinneringskaart voor de patiënt meegeleverd. Vul deze herinneringskaart in en geef deze na de insertie mee aan de patiënt.

Anticonceptie en/of behandeling van hevig menstrueel bloedverlies

Vóór het inbrengen moet de patiënt zorgvuldig zijn onderzocht om eventuele contra-indicaties voor het inbrengen van een IUD te detecteren. Sluit zwangerschap uit vóór het inbrengen. Overweeg de mogelijkheid van ovulatie en bevruchting in de huidige cyclus van de vrouw voordat u dit product gebruikt. Mirena is niet geschikt voor gebruik als postcoïtaal anticonceptiemiddel (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie').

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

Starten met Mirena	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mirena moet binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie in de baarmoederholte worden ingebracht. In dit geval biedt Mirena vanaf het inbrengen bescherming tegen zwangerschap en is er geen aanvullende anticonceptie nodig.</li> <li>- Als inbrengen binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie niet mogelijk is of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft, kan Mirena worden ingebracht op elk moment tijdens de menstruatiecyclus, op voorwaarde dat de zorgverlener op betrouwbare wijze de mogelijkheid van voorafgaande bevruchting kan uitsluiten. In dit geval is de onmiddellijke anticonceptieve bescherming bij het inbrengen echter niet gegarandeerd. Om zwangerschap te voorkomen moet de patiënte daarom, gedurende de 7 dagen volgend op de insertie, een barrièremethode gebruiken of moet zij zich onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap.</li> </ul>
Postpartum insertie	In aanvulling op de bovenstaande instructies (Starten met Mirena): Postpartum-inserties moeten worden uitgesteld tot de baarmoeder volledig is geïnvolveerd, maar mogen niet eerder dan 6 weken na

	de bevalling worden uitgevoerd. Als de involutie aanzienlijk is vertraagd, overweeg dan om te wachten tot 12 weken na de bevalling.
Insertie na abortus in het eerste trimester	Mirena kan direct na een abortus in het eerste trimester worden ingebracht. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Mirena vervangen	Mirena kan op elk moment in de menstruatiecyclus worden vervangen door een nieuw systeem. In dit geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.
Overstappen van een andere anticonceptiemethode (bijv. gecombineerde hormonale anticonceptiva, implantaat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mirena kan direct worden ingebracht als redelijk zeker is dat de vrouw niet zwanger is.</li> <li>- Noodzaak van aanvullende anticonceptie: als het meer dan 7 dagen geleden is dat de menstruatie begon, moet de vrouw gedurende de 7 dagen volgend op de insertie afzien van vaginale geslachtsgemeenschap of aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken.</li> </ul>

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).

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.

Na de insertie moeten vrouwen na 4 tot 12 weken opnieuw worden onderzocht om de verwijderingsdraden te controleren en ervoor te zorgen dat het IUD in de juiste positie zit. Alleen lichamelijk onderzoek (inclusief het controleren van de draadjes) kan mogelijk niet toereikend zijn om een partiële perforatie uit te sluiten.

#### *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.

#### Verwijderen/vervangen

*Anticonceptie:* De Mirena moet na maximaal 8 jaar worden verwijderd of vervangen.

#### *Voortzetten van anticonceptie na het verwijderen*

- Als de vrouw dezelfde methode wil blijven gebruiken, kan een nieuw systeem worden ingebracht op het moment van verwijdering.
- Als de vrouw niet dezelfde methode wil blijven gebruiken maar zwangerschap niet gewenst is, moet de verwijdering bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden uitgevoerd binnen 7 dagen na het begin van de menstruatie, onder voorwaarde dat de vrouw regelmatig menstrueert. Als het systeem op een ander moment tijdens de cyclus wordt verwijderd of als de vrouw geen regelmatige menstruatie heeft en de vrouw in de afgelopen week geslachtsgemeenschap heeft gehad, loopt ze het risico zwanger te worden. Om te zorgen voor continue anticonceptie moet een barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt (zoals condooms) vanaf ten minste 7 dagen vóór de verwijdering. Na verwijdering moet de nieuwe anticonceptiemethode onmiddellijk worden gestart (volg de instructies voor het gebruik van de nieuwe anticonceptiemethode).

*Hevig menstrueel bloedverlies:* Het systeem moet worden verwijderd of vervangen wanneer de symptomen van idiopatische menorrhagie terugkeren. Indien de symptomen na 5 jaar gebruik nog niet zijn teruggekeerd, kan overwogen worden om het systeem langer te gebruiken. Verwijder of vervang het systeem na uiterlijk 8 jaar.

*Progestageenadjuvans ter voorkoming van endometriumhyperplasie:* 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.

Mirena wordt verwijderd door met een forceps voorzichtig aan de draadjes te trekken. Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Mirena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken. Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje daarom gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd. Bij lastig verwijderen is in enkele gevallen gemeld dat de hormooncilinder (geneesmiddelkern en membraan) over de horizontale armen gleed, zodat de armen in de cylinder verborgen werden. Een dergelijke situatie vereist geen verder ingrijpen als Mirena verder compleet is. De verdikkingen aan het uiteinde van de armen voorkomen normaal gesproken dat de cylinder helemaal loslaat van de T-vorm. Als de draadjes niet zichtbaar zijn 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.

### 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 verergerd 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 hevig 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.

#### Onregelmatig bloedverlies/amenorroe

Tijdens het eerste jaar van het gebruik ontwikkelt zich bij 57% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd geleidelijk onregelmatig bloedverlies, en bij 16% een amenorroe. Tegen het einde van het achtste jaar van het gebruik wordt door respectievelijk 26% van de Mirena-gebruiksters onregelmatig bloedverlies en door 34% amenorroe ervaren. 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

In klinische onderzoeken met Mirena bij de indicatie anticonceptie was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Bloedingen en pijn kunnen symptomen van partiële of volledige expulsie van Mirena 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. Aangezien Mirena een vermindering van het menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van het menstrueel bloedverlies een indicatie zijn van een expulsie.

Het risico op expulsie is verhoogd bij

- Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies (waaronder vrouwen die Mirena gebruiken voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies)
- Vrouwen met een BMI die hoger is dan normaal ten tijde van de insertie; dit risico neemt geleidelijk toe met een toenemende BMI.

Vrouwen moeten worden geadviseerd over mogelijke tekenen van expulsie en over hoe de draadjes van Mirena te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een

zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van Mirena is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van Mirena doen afnemen.

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

#### 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 2). Beide risicofactoren waren onafhankelijk van het type IUD dat ingebracht werd.

**Tabel 2:** 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 oestrogeen-progestageen 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 Mirena-gebruiksters 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 zorgverlener op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

### Voorzorgen bij het verwijderen

Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Mirena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken. Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje daarom gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd.

## **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

Het gebruik van Mirena is gecontra-indiceerd tijdens een bestaande of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Mirena moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd, aangezien elk intra-uterien anticonceptivum dat *in situ* wordt gelaten het

risico op spontane abortus en voortijdige weeën verhoogt. Verwijdering van Mirena of sonderen van de baarmoeder kan ook spontane abortus tot gevolg hebben. Een ectopische zwangerschap moet worden uitgesloten.

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. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die complicaties van de zwangerschap indiceren, zoals buikkrampen met koorts, direct te melden.

Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op viriliserende effecten op een vrouwelijke foetus door de intra-uteriene blootstelling aan levonorgestrel. Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van masculinisatie van de externe genitalia van de vrouwelijke foetus door de lokale blootstelling aan levonorgestrel tijdens zwangerschap met een levonorgestrelhoudend spiraal *in situ*.

#### Borstvoeding

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 3. 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 / hevig menstrueel bloedverlies waarin 5.091 vrouwen zijn geïncludeerd gedurende 12.101 vrouwjaren.

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

**Tabel 3:** Bijwerkingen

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen			
	Zeer Vaak ≥ 1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥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		
Bloedvat-aandoeningen		Duizeligheid		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn / pijn in het kleine bekken	Misselijkheid	Opgeblazen gevoel	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne Hirsutisme	Alopecia Pruritus Eczeem Chloasma/ huidhyperpigmentatie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn**		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderd menstratiepatroon, 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/ Papsmeer 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 gaven werden uitgesloten, was de frequentie van perforatie "zelden".

Een afzonderlijke studie met 362 vrouwen die Mirena hebben gebruikt voor meer dan 5 jaar liet een consistent bijwerkingenprofiel zien in jaar 6 tot en met 8.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Gevalen 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 menstratiepatroon 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%. Tegen het einde van het achtste jaar van Mirena-gebruik, ervaren respectievelijk 3% en 10% van de Mirena-gebruiksters langdurige bloedingen en onregelmatige bloedingen; amenorroe komt voor bij 34% en onregelmatig bloedverlies bij 26% van de Mirena-gebruiksters.

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 mogelijk 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. In een klinische studie met 362 vrouwen die Mirena gebruikten, is de anticonceptieve werkzaamheid tijdens gebruik langer dan 5 jaar onderzocht, waarbij 221 vrouwen jaar 8 van de studie volbrachten. Tijdens jaar 6 tot 8 van Mirena-gebruik was de Pearl-index 0,28 [95% betrouwbaarheidsinterval (0,03; 1,00)]. 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. De anticonceptieve werkzaamheid van Mirena is samengevat in tabel 4.

**Tabel 4:** Cumulatief zwangerschapscijfer (%) en Pearl index

Jaar	Cumulatief zwangerschapscijfer (%)* (95% BI)	Pearl Index (95% BI)
<b>Anticonceptieve werkzaamheid 1<sup>e</sup> t/m 5<sup>e</sup> jaar</b> (N= 3330, gepoolde data van anticonceptieve studies tot 5 jaar)		
Jaar 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Jaar 1 t/m 5	0,71 (0,37; 1,33)	
<b>Anticonceptieve werkzaamheid tijdens jaar 6-8</b> (N=362, Mirena Extensie studie)		
Jaar 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Jaar 7		0,40 (0,01; 2,25)
Jaar 8		0,00 (0,00; 1,90)
Jaar 6 t/m 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

\* Kaplan-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 5:** 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 6.

**Tabel 6:** Geschatte *in vivo* afgiftesnelheden voor Mirena

Tijd	Geschatte <i>in vivo</i> afgiftesnelheid [ $\mu\text{g}/24$ uur]
24 dagen na insertie	21
60 dagen na insertie	21
1 jaar na insertie	19
3 jaar na insertie	14
5 jaar na insertie	11
8 jaar na insertie	7
Gemiddelde over het 1 <sup>e</sup> jaar	20

Gemiddelde over 3 jaar	18
Gemiddelde over 5 jaar	15
Gemiddelde over 8 jaar	13

### 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/plasma. De maximale concentratie wordt binnen twee weken na insertie bereikt en bedraagt ongeveer 180 ng/l (CV 38,3%). In overeenkomst met de dalende afgiftesnelheid neemt de geometrisch gemiddelde serum/plasmaconcentratie van levonorgestrel continu af, zoals weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7:** Totale plasmaconcentraties van levonorgestrel

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

Bij postmenopauzale vrouwen die Mirena samen met niet-orale oestrogeenbehandeling gebruiken neemt de mediane serumconcentratie van levonorgestrel af van 257 pg/ml (25<sup>ste</sup> tot 75<sup>ste</sup> 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<sup>ste</sup> tot 75<sup>ste</sup> 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 steroïden 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% tijdens de eerste twee maanden na insertie van Mirena, blijft vervolgens stabiel, en neemt daarna alleen iets toe tot aan het einde van de 8 jaar van gebruik. 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 20-24% bariumsulfaat (T-body)  
Polyethyleen met ≤ 1% ijzeroxidekleurstof (E172) (verwijderingsdraad)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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



Verpakkingsgrootte: 1 IUD per verpakking.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor insertie

**Mirena**, IUD 20 microgram/24 uur

**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.

In de verpakking van Mirena wordt een herinneringskaart voor de patiënt meegeleverd. Vul deze herinneringskaart in en geef deze na de insertie mee aan de patiënt.

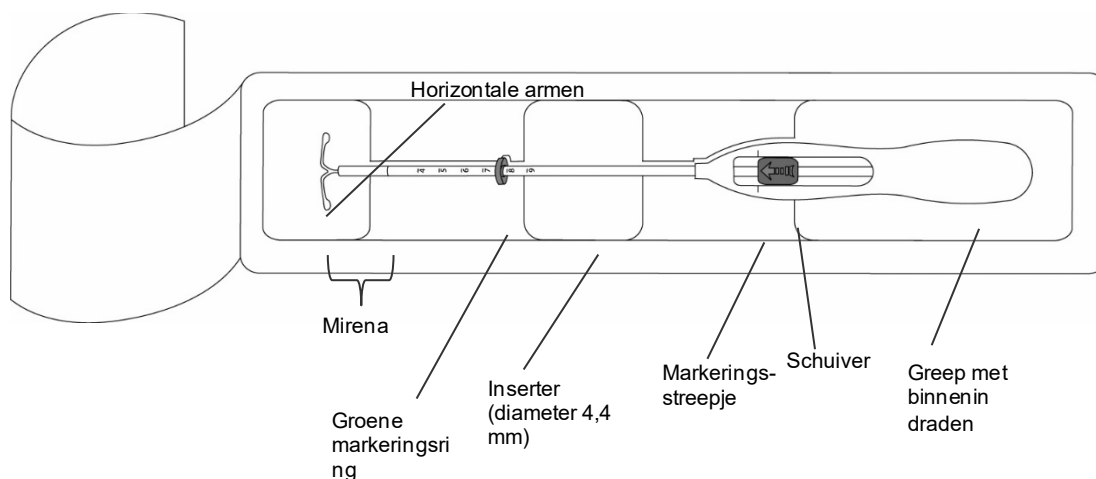
### Vorbereiding voor insertie

- Onderzoek de patiënte om contra-indicaties voor plaatsing van Mirena en een zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 onder 'Medisch onderzoek/consultatie').
- 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 spiraalteje 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.

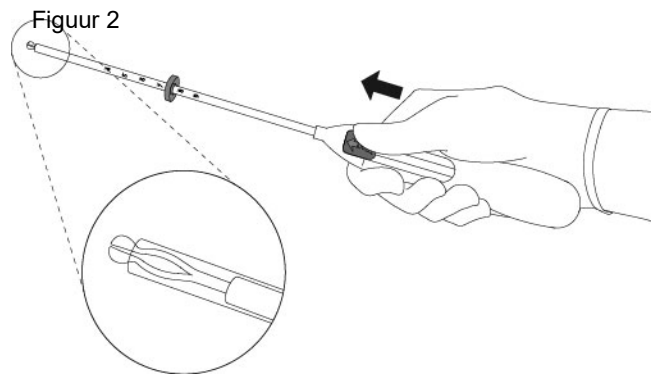
### Insertie

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

Figuur 1



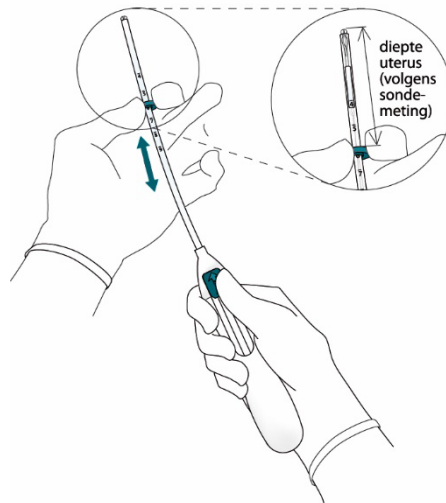
2. Duw de schuiver zo ver mogelijk **naar voren** in de richting van de pijl om Mirena in de inserter te laden (figuur 2).



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.

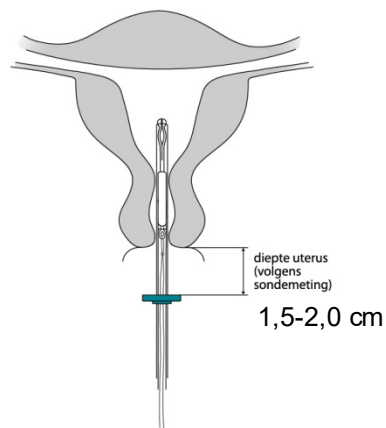
3. Houd de schuiver in de verste positie vast met duim en wijsvinger en plaats de **bovenrand** van de markeringsring op het niveau dat overeenstemt met de gesondeerde uteruslengte (figuur 3).



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.

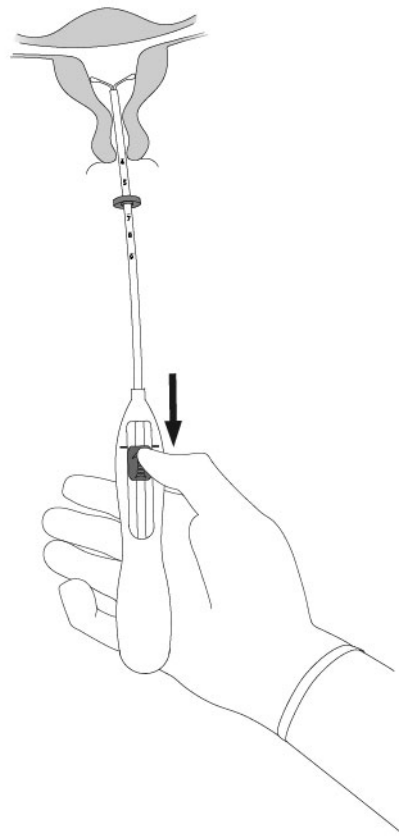
Figuur 4



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

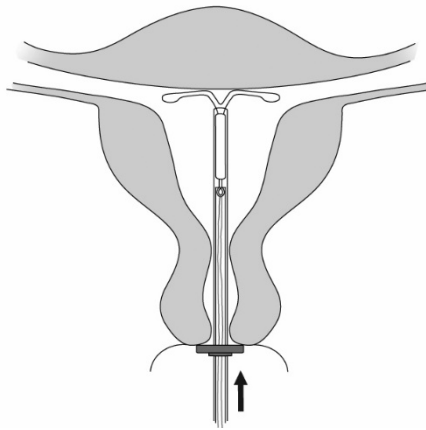
Figuur 5

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.



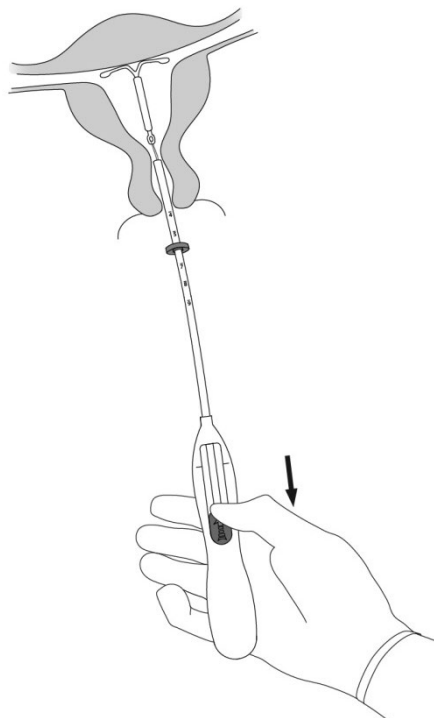
6. Duw de inserter voorzichtig naar de fundus **tot de ring tegen de portio komt**. De Mirena moet nu tegen de fundus aanzitten (figuur 6).

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

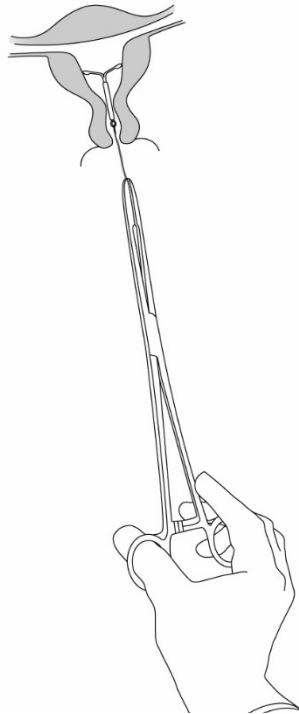


**BELANGRIJK!** Als u vermoedt dat Mirena niet op de juiste plaats zit, moet u de positie controleren (bijv. echografisch). Verwijder Mirena als deze zich niet in de juiste positie bevindt. Een Mirena die verwijderd is, mag niet opnieuw worden ingebracht.

## Verwijdering/vervanging

Figuur 8

Mirena wordt verwijderd door met een forceps voorzichtig 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.

Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd. Zie de paragraaf hieronder voor meer informatie.

### **BELANGRIJK!**

Het gebruik van excessieve kracht/scherpe instrumenten tijdens het verwijderen van Mirena kan breuk van het spiraaltje veroorzaken. Na het verwijderen van Mirena moet het spiraaltje daarom gecontroleerd worden om na te gaan of het in zijn geheel is verwijderd. Bij lastig verwijderen is in enkele gevallen gemeld dat de hormooncilinder (geneesmiddelkern en membraan) over de horizontale 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 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.  
Siriusdreef 36  
2132 WT Hoofddorp

**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**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 1996

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2016.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2 en 6.6: 20 maart 2023.