

PRS/MMN/jcs
Nº Ref.:MT1977450/23

MODIFICA A BAYER S.A., RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs. (LEVONORGESTREL), REGISTRO SANITARIO Nº F-4298/20

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 5895/23
Santiago, 14 de marzo de 2023

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Bayer S.A., por la que solicita **aprobación de un nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs. (LEVONORGESTREL)**, registro sanitario Nº F-4298/20; el acuerdo de la Segunda Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, de fecha 24 de febrero de 2023; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, se tuvo a la vista la presentación de Bayer S.A., por medio de la cual solicitó se le conceda una modificación terapéutica para el producto farmacéutico **MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs. (LEVONORGESTREL)**, registro sanitario Nº F-4298, de acuerdo a lo señalado en el artículo 65º, numeral 8 del Decreto Supremo Nº 3, del año 2010, del Ministerio de Salud, incluyendo un nuevo esquema posológico;

SEGUNDO: Que, en este contexto, se ponderó como antecedente la evaluación y recomendación de la Segunda Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, realizada el 27 de febrero de 2023, en la cual se recomendó la aprobación de la modificación terapéutica;

TERCERO: Que, asimismo, forma parte del expediente el informe técnico de eficacia y seguridad de la Sección Registro de Productos Nuevos Nº 10 de fecha 25 de enero de 2023;

CUARTO: Que, en forma posterior a la sesión de evaluación, con fecha 01 de marzo de 2023, se generó una solicitud de aclaración electrónica mediante la cual se solicitaron antecedentes referidos al perfil de eventos adversos con la finalidad de mantener actualizados los folletos de información al profesional y al paciente, y la respuesta ingresada por el solicitante con fecha 09 de marzo de 2023;

QUINTO: Que, la información científica presentada y disponible permite avalar la modificación terapéutica que comprende un nuevo esquema posológico y por tanto se procede a su aprobación como se detalla en la parte resolutive; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE un nuevo esquema posológico para el producto farmacéutico **MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs. (LEVONORGESTREL)**, registro sanitario Nº F-4298/20, inscrito a nombre de **Bayer S.A.**



El nuevo esquema posológico aprobado consiste en:

Mirena se inserta en la cavidad uterina. Es eficaz durante 8 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones para la menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos. Para consultar el momento justo de extracción/sustitución, consultar la sección "Extracción/sustitución".

La tasa de liberación in vivo de levonorgestrel a los 24 días de la colocación es de aproximadamente 21 µg/día, y disminuye de forma continua a aproximadamente 19 µg/día después de 1 año, a 11 µg/día después de 5 años y a 7 µg/día después de 8 años de uso.

El promedio de la tasa de liberación diaria de levonorgestrel es de aproximadamente 20 µg/día durante el primer año, 15 µg/día durante los primeros 5 años y 13 µg/día durante el periodo completo de uso de 8 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

En la tabla 1 que figura a continuación se presenta la eficacia anticonceptiva de Mirena hasta los 8 años, cuando se coloca según las instrucciones de colocación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, Datos agrupados de los ensayos de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.34
Año 7 Índice de Pearl	0.40
Año 8 Índice de Pearl	0.00
Años 6-8 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.68

* Estimación de Kaplan-Meier

2.- ESTABLÉCESE que en adelante el esquema posológico autorizado para este registro sanitario, consistirá en el descrito previamente.

3.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIÓN Y REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

[Firma manuscrita]

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE SALUD
Tránsito Fielemente
Ministro de Fe
★ Rossanna Aliaga San Martín



ENTREGA DE DOCUMENTOS

SECCIÓN GESTIÓN DE PRODUCTOS Y SERVICIOS

8:31

FECHA: 27-03-2023

NOMBRE DE LA EMPRESA: BAVER

RETIRADO POR: _____

RUT: _____ FIRMA: 27 3 2023
[Signature]

TELEFONO: _____

DESCRIPCIÓN DE DOCUMENTOS

REF: XC2007409/23 / RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO 6504/23

REF: XC2007398/23 / RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO 6503/23

REF: XC2007371/23 / RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO 6501/23

REF: 1499/23 / RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO 1229

REF: MT1977450/23 / RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO 5895/23 %A

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO _____

OTROS: _____

ENTREGADO POR: Paulina D.

unduranga T.com

DUPLICADO CLIENTE

REF N° MT1977450/23

Reg. ISP N° F-4298/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE

Mirena sistema intrauterino 20 microgramos/24 horas

Levonorgestrel

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

14 MAR 2023

Firma Profesional

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos o síntomas son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. ¿QUÉ ES MIRENA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?.....	1
2. LO QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR Mirena	2
3. ¿CÓMO USAR Mirena?	6
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS	9
5. CÓMO CONSERVAR Mirena.....	11
6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN;Error! Marcador no definido.	
7. INFORMACIÓN EXCLUSIVAMENTE PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS.....	12

1. ¿QUÉ ES MIRENA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Mirena es un sistema intrauterino de liberación (SIU) en forma de T que después de su colocación libera la hormona levonorgestrel dentro de la cavidad del útero. El objetivo del cuerpo en forma de T es ajustar el sistema a la forma del útero. El brazo vertical del cuerpo en T, blanco, tiene un reservorio de fármaco que contiene levonorgestrel. Hay dos hilos de color café para su retiro, atados al asa que se encuentra en el extremo inferior del brazo vertical.

Mirena se utiliza para:

- Anticoncepción (prevención del embarazo)
- Menorragia idiopática (sangrado menstrual excesivo) cuando se requiere contracepción.
- Protección contra la hiperplasia endometrial (crecimiento excesivo del recubrimiento interno del útero) durante la terapia de sustitución de estrógenos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.****2. LO QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR MIRENA****Observaciones generales**

Antes de empezar a usar Mirena, su médico le hará algunas preguntas sobre su historia clínica personal y la de sus familiares próximos.

Unas 2 mujeres de cada 1.000 que usan correctamente Mirena quedan embarazadas en el primer año.

Unas 7 mujeres de cada 1.000 que usan correctamente Mirena quedan embarazadas en cinco años.

Unas 7 mujeres de cada 1.000 que usan correctamente Mirena quedan embarazadas durante el periodo de uso de 3 años posteriores a los 5 años (años 6 – 8).

En este prospecto se describen varias situaciones en las que debe extraerse Mirena o puede disminuir la confiabilidad de Mirena. En tales situaciones no debe tener relaciones sexuales o bien debe tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, p. ej. utilizar un preservativo u otro método de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Estos métodos pueden ser no confiables debido a que Mirena altera los cambios mensuales de la temperatura corporal y del moco cervical.

Mirena, como otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

No use Mirena si tiene cualquiera de las condiciones siguientes:

- si está embarazada o cree que puede estarlo
- si tiene enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente (infección de los órganos reproductores femeninos)
- si tiene una infección del aparato genital inferior
- si tiene infección del útero después del parto
- si ha tenido una infección del útero después de un aborto, durante los últimos 3 meses
- si tiene infección del cérvix (cuello del útero)
- si tiene anormalidades celulares en el cérvix
- si tiene cáncer o sospecha de cáncer del cérvix o del útero
- si tiene tumores que dependen de hormonas progestágenas para crecer,
- si tiene sangrado uterino anormal inexplicable
- si tiene anormalidad del cérvix o del útero incluyendo miomas si éstos deforman la cavidad del útero
- si tiene condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones
- si tiene enfermedad hepática activa o tumor hepático
- si es hipersensible (alérgica) a levonorgestrel o a cualquiera de los otros componentes de Mirena.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Tenga especial cuidado con Mirena

Consulte a un especialista, quien podrá decidir si usted puede continuar usando Mirena o debe extraer el sistema si cualquiera de las condiciones siguientes existe o aparece por primera vez mientras usa Mirena:

- migraña, pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas que puedan ser signos de una isquemia cerebral transitoria (bloqueo temporal del aporte de sangre al cerebro)
- cefalea excepcionalmente intensa
- ictericia (coloración amarillenta de la piel, del blanco de los ojos y/o de las uñas)
- aumento marcado de la presión arterial
- enfermedad arterial severa, como enfermedad cerebrovascular o infarto cardiaco.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

Mirena puede usarse con precaución en mujeres que tienen una enfermedad congénita del corazón o enfermedad valvular cardiaca con riesgo de inflamación infecciosa del músculo cardiaco.

En las usuarias diabéticas de Mirena debe controlarse la concentración sanguínea de glucosa. Sin embargo, no es necesario en general modificar el tratamiento diabético mientras usa Mirena.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con disminución del tamaño del útero.

Los datos disponibles demuestran que Mirena no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas menores de 50 años. Debido a los datos limitados de los ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial (crecimiento excesivo del recubrimiento interno del útero) durante la terapia de sustitución de estrógenos, no puede confirmarse ni eliminarse un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se usa en esta indicación.

Exploración/consulta médica

La exploración antes de la colocación puede incluir una citología cervical (frotis de Papanicolaou), examen de las mamas y otras pruebas, p. ej. para infecciones, incluyendo enfermedades transmitidas sexualmente, si fuera necesario. Debe realizarse un examen ginecológico para determinar la posición y el tamaño del útero.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital (utilizado después de las relaciones sexuales).

Infecciones

El tubo de inserción ayuda a impedir la contaminación de Mirena con microorganismos durante la colocación y el insertor de Mirena ha sido diseñado para minimizar el riesgo de infecciones. A pesar de esto, hay un riesgo aumentado de infección pélvica inmediatamente y durante el primer mes después de la inserción en las usuarias de DIU de cobre. Las infecciones pélvicas en las usuarias de un SIU (sistema intrauterino) están frecuentemente relacionadas con enfermedades transmitidas sexualmente. El riesgo de infección está aumentado si las mujeres o sus parejas tienen varias parejas sexuales. Las infecciones pélvicas tienen que tratarse inmediatamente. La infección pélvica puede disminuir la fertilidad y aumentar el riesgo de un futuro embarazo extrauterino (embarazo fuera del útero).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

En casos extremadamente raros, se pueden producir infecciones severas o sepsis (infección muy severa, que puede ser mortal) poco después de la colocación de un DIU.

Mirena tiene que extraerse si hay infecciones pélvicas recurrentes o infecciones del recubrimiento interno del útero, o si una infección aguda es severa o no responde al tratamiento en unos días.

Consulte a su médico sin demora si tiene dolor persistente en la parte baja del abdomen, fiebre, dolor al tener relaciones sexuales o sangrado anormal. La aparición de un dolor intenso o de fiebre poco después de la colocación pueden indicar que usted tiene una infección –que pudiera ser severa- y que debe tratarse de inmediato.

Expulsión

Las contracciones musculares del útero durante la menstruación pueden desplazar a veces el SIU de su sitio o expulsarlo. Es más probable que esto ocurra si usted presenta sobrepeso o menstruaciones abundantes. Si el SIU está fuera de su sitio, puede no funcionar como está previsto. Si el SIU es expulsado, usted no está protegida contra el embarazo.

Los posibles síntomas de una expulsión son dolor y sangrado anormal, pero Mirena también se puede salir sin que usted lo note. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Véase “¿Cómo puedo saber si Mirena está bien colocado?” para conocer el modo de revisar si Mirena está bien colocado y qué hacer si sospecha que Mirena ya no está bien colocado.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración de la pared del útero, con mayor frecuencia durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta cierto tiempo después. Un dispositivo Mirena desplazado fuera de la cavidad uterina no es eficaz en la prevención del embarazo. Es posible que necesite cirugía para extraerlo. El riesgo de perforación está aumentado en mujeres que amamantan y en mujeres que tuvieron un parto hasta 36 semanas antes de la colocación y puede aumentar en mujeres con el útero fijo e inclinado hacia atrás (útero fijo en retroversión).

Embarazo extrauterino

Es muy raro quedar embarazada mientras se está usando Mirena. Sin embargo, si se quedara embarazada mientras está usando Mirena, el riesgo de que el feto se desarrolle fuera del útero (tener un embarazo extrauterino) está relativamente aumentado. Aproximadamente 1 mujer de cada 1.000 que usan correctamente Mirena tiene un embarazo extrauterino al año. Esta tasa es menor que en las mujeres que no usan ningún método anticonceptivo (unas 3 a 5 mujeres de cada 1.000 al año). La mujer que ya ha tenido un embarazo extrauterino, cirugía tubárica o una infección pélvica tiene un riesgo mayor. Un embarazo extrauterino es una situación clínica seria que requiere una atención médica inmediata. Los siguientes síntomas pueden indicar que usted tiene un embarazo extrauterino y debe consultar al médico inmediatamente:

- Sus periodos menstruales han cesado y empieza a tener sangrado persistente o dolor
- Tiene dolor difuso o muy intenso en el abdomen inferior
- Tiene signos normales de embarazo, pero también tiene sangrado y se siente mareada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**Desmayo

Algunas mujeres se sienten mareadas después de que se les ha colocado Mirena. Esta es una respuesta física normal. Su médico le comunicará que repose durante un tiempo después de que se le haya colocado Mirena.

Foliculos ováricos agrandados (células que rodean un óvulo en maduración en el ovario)

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces está retrasada la degeneración del folículo y el desarrollo del folículo puede continuar. La mayoría de estos folículos no dan síntomas, aunque alguno puede ir acompañado de dolor pélvico o dolor durante la relación sexual. Estos folículos dilatados pueden requerir atención médica, pero normalmente desaparecen por sí mismos.

Información adicional sobre poblaciones especiales*Niñas y adolescentes*

Mirena solo debe utilizarse en las mujeres en edad fértil. No existe indicación relevante para el uso de Mirena antes de la menarquía (primera menstruación).

Pacientes ancianas (65 años o mayores)

Mirena no ha sido estudiado en mujeres mayores de 65 años.

Pacientes con la función hepática alterada

Mirena no debe usarse en mujeres con insuficiencia hepática (ver en la sección “No use Mirena”).

Pacientes con la función renal alterada

Mirena no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

Uso de otros medicamentos

El mecanismo de acción de Mirena es principalmente local, y por lo tanto no se considera que el consumo de otros medicamentos aumente el riesgo de embarazo mientras utiliza Mirena. Sin embargo, se le recomienda que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los que ha obtenido sin receta.

Embarazo

Mirena no debe usarse durante un embarazo existente o sospechado.

Es muy raro que una mujer quede embarazada con un Mirena colocado. Pero si Mirena se expulsa, ya no estará protegida y tiene que utilizar otra forma de anticoncepción hasta que visite a su médico.

Algunas mujeres pueden no tener su periodo menstrual mientras usan Mirena. No tener un periodo no es necesariamente un signo de embarazo. Si no tiene el periodo y tiene otros síntomas de embarazo (por ejemplo náuseas, cansancio, mayor sensibilidad mamaria) tendrá que visitar a su médico para que la examine y le haga una prueba de embarazo.

Si queda embarazada con un Mirena colocado, se le debe extraer Mirena tan pronto como sea posible. Si se deja Mirena en su lugar durante el embarazo, el riesgo de tener un aborto espontáneo, una infección o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

un parto prematuro aumentará. Si no se puede extraer Mirena, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de continuar con el embarazo y los posibles efectos de la hormona en el desarrollo del bebé.

Lactancia

Mirena puede usarse durante la lactancia. Levonorgestrel se ha identificado en pequeñas cantidades en la leche materna de mujeres lactantes (0,1 % de la dosis es transferida hacia el lactante). No parece tener efectos negativos en el desarrollo o crecimiento del lactante cuando se usa Mirena seis semanas después del parto. Los métodos con solo progestágeno no parecen afectar la cantidad ni la calidad de la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Ningún efecto conocido.

Información importante sobre alguno de los componentes de Mirena

La estructura en T de Mirena contiene sulfato de bario, que la hace visible en un examen radiológico.

3. ¿CÓMO USAR MIRENA?

¿Cuán eficaz es Mirena?

Como anticonceptivo, Mirena es tan eficaz como los más eficaces DIU de cobre actuales. Mirena tiene una tasa de falla de 0,2% en el primer año. La tasa de falla puede aumentar en caso de expulsión o perforación (ver en la sección, "Exploración/consulta médica").

En el tratamiento del sangrado menstrual abundante idiopático, Mirena causa una importante reducción del sangrado menstrual a partir de los tres meses de su uso. Algunas usuarias no tienen ningún periodo.

¿Cuándo se debe insertar Mirena?

Se puede insertar Mirena en el plazo de siete días desde el inicio del periodo menstrual.

El SIU también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre siempre que no haya infecciones genitales. El SIU se debe insertar solamente después de que el útero haya retornado a su tamaño normal después del parto y no antes de 6 semanas después del parto (ver en la sección, "Antes de usar Mirena – Perforación"). Mirena puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo.

Cuando Mirena se usa para proteger el recubrimiento del útero durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena se puede insertar en cualquier momento en una mujer amenorreica (mujer que no tiene ningún periodo menstrual) o durante los últimos días de la menstruación o durante el sangrado por privación. Mirena debe ser insertado por un profesional médico/sanitario con experiencia en la inserción de Mirena.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

¿Cómo se inserta Mirena?

Después de un reconocimiento ginecológico, se coloca un instrumento llamado espéculo en la vagina y el cérvix se limpia con una solución antiséptica. El SIU se coloca dentro del útero mediante un tubo de plástico, flexible y delgado (el insertor). En caso necesario se puede aplicar anestesia local en el cérvix antes de la inserción.

Algunas mujeres pueden experimentar dolor y mareos después de la inserción. Si esto no pasara en media hora en la posición de reposo, el SIU puede no estar correctamente colocado. Se debe realizar una exploración y, si es necesario, extraer el SIU.

Después de la inserción de Mirena, puede recibir una tarjeta de recordatorio para el paciente de su médico para los exámenes de seguimiento. Llévela con usted a cada cita programada.

¿Cuándo debo consultar a mi médico?

El SIU se debe controlar 4 - 12 semanas después de la inserción y después regularmente, al menos una vez al año. Si recibió una tarjeta de recordatorio para el paciente de su médico, llévela con usted a cada cita programada. Además, debe contactar con su médico si ocurre algo de lo siguiente:

- No siente los hilos en la vagina
- Puede sentir el extremo inferior del sistema
- Piensa que puede estar embarazada
- Tiene dolor abdominal persistente, fiebre o flujo vaginal inusual
- Usted o su pareja sienten dolor o malestar durante la relación sexual.
- Hay cambios repentinos en sus periodos menstruales (por ejemplo, si tiene poco o ningún sangrado menstrual y después empieza a tener dolor o sangrado persistentes o empieza a tener sangrado abundante
- Tiene otros problemas médicos, como cefaleas migrañosas o cefaleas intensas recurrentes, problemas repentinos con la visión, ictericia o presión arterial alta.
- Experimenta cualquiera de las condiciones-mencionadas en la sección "Antes de usar Mirena".

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

¿Cuánto tiempo puede usarse Mirena?

Mirena es eficaz durante 8 años para prevenir el embarazo (anticonceptivo). ¿Está usando Mirena por este motivo? Si es así, se debe extraer o sustituir Mirena después de 8 años como máximo.

Mirena es eficaz durante 5 años para el sangrado menstrual abundante (menorragia idiopática). ¿Está usando Mirena por este motivo? Si es así, se debe extraer o sustituir Mirena cuando regresen los sangrados menstruales abundantes o, como máximo, al cabo de 8 años.

Mirena es eficaz para proteger contra el crecimiento excesivo del recubrimiento interno del útero (hiperplasia endometrial) durante la terapia de sustitución de estrógenos durante 5 años. ¿Está usando Mirena por este motivo? Si es así, se debe extraer o sustituir Mirena después de 5 años.

Si lo desea, se puede insertar un nuevo SIU al extraerle el antiguo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

¿Y si deseo embarazarme o que se extraiga el Mirena por otra razón?

El SIU puede ser extraído en cualquier momento por su médico, después de lo cual es posible un embarazo. La extracción es normalmente un proceso indoloro. La fertilidad retorna a la normalidad después de extraer Mirena.

Si no se desea un embarazo, Mirena no debe extraerse después del séptimo día del ciclo menstrual a menos que la anticoncepción esté asegurada con otros métodos (p. ej. preservativos) durante al menos siete días antes de la extracción. Si tiene periodos (menstruaciones) irregulares o si no tiene menstruaciones, debe usar métodos anticonceptivos de barrera durante siete días antes del retiro, hasta que se presente su menstruación. También se puede insertar un Mirena nuevo inmediatamente después de retirarlo, en cuyo caso no se necesita protección adicional.

¿Puedo quedar embarazada después de interrumpir el uso de Mirena?

Sí. Después de que Mirena se ha extraído, no hay interferencia de su fertilidad normal. Puede quedar embarazada durante el primer ciclo menstrual después de la extracción de Mirena.

¿Puede afectar Mirena mis periodos menstruales?

Mirena afecta su ciclo menstrual. Puede modificar sus periodos menstruales de modo que puede tener manchado (una pequeña cantidad de pérdida de sangre), periodos más cortos o más largos, sangrado más ligero o más abundante o ningún sangrado.

Muchas mujeres tienen manchado frecuente o ligero sangrado además de sus periodos durante los primeros 3-6 meses después de que se les inserto Mirena. Algunas mujeres pueden tener sangrado abundante o prolongado durante este tiempo. Informe a su médico especialmente si esto persiste.

En resumen, es probable que tenga una reducción gradual del número de días de sangrado y de la cantidad de pérdida de sangre mensual. Algunas mujeres finalmente dejan de tener periodo. La cantidad de sangrado menstrual se reduce normalmente con el uso de Mirena, por tanto, la mayoría de las mujeres experimentan un aumento del valor de la hemoglobina sanguínea.

Cuando el sistema se ha extraído, los periodos retornan a la normalidad.

¿Es una anomalía no tener ningún periodo?

No cuando está usando Mirena. No tener periodos usando Mirena se debe al efecto de la hormona en el recubrimiento del útero. El engrosamiento mensual del recubrimiento no ocurre. Por tanto, no hay nada a expulsar en forma de periodo. No significa necesariamente que ha alcanzado la menopausia o está embarazada. Sus propios niveles hormonales permanecen normales.

De hecho no tener periodos puede ser una gran ventaja para la salud de la mujer.

¿Cómo puedo saber si estoy embarazada?

El embarazo es poco probable en mujeres que usan Mirena, incluso si no tienen periodos.

Si no ha tenido ningún periodo durante seis semanas y está preocupada, puede considerar la realización de una prueba de embarazo. Si ésta es negativa, no es necesario realizar otra prueba a no ser que tenga otros signos de embarazo, p. ej. náuseas, cansancio o dolor a la palpación de las mamas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

¿Puede causar Mirena dolor o molestias?

Algunas mujeres sienten dolor (como calambres menstruales) en las primeras semanas después de la inserción. Debe regresar a su médico o clínica si tiene dolor intenso o si el dolor continúa durante más de tres semanas después de la inserción de Mirena.

¿Interfiere Mirena con las relaciones sexuales?

Ni usted ni su pareja notarán el SIU durante la relación sexual. En caso contrario, se deben evitar las relaciones sexuales hasta que su médico haya comprobado que el SIU sigue en la posición correcta.

¿Cuánto tiempo tengo que esperar tras la inserción para tener relaciones sexuales?

Para darle un reposo a su cuerpo, es mejor esperar unas 24 horas después de la inserción de Mirena antes de tener relaciones sexuales. Sin embargo, tan pronto como se inserte, Mirena impedirá el embarazo.

¿Pueden usarse tampones o copas menstruales?

Está recomendado el uso de toallas sanitarias. Si utiliza tampones o copas menstruales, debe cambiarlos con cuidado para no tirar de los hilos de Mirena. Si cree que puede haber sacado a Mirena de su lugar (ver “¿Cuándo debo consultar a mi médico?” para posibles signos), evitar el coito o usar un anticonceptivo de barrera (como los preservativos) y contactar a su médico.

¿Qué ocurre si Mirena se sale?

Es raro, aunque posible, que Mirena se expulse durante su periodo menstrual sin que usted se percate de ello. Un aumento inusual de la cantidad de sangrado durante el periodo puede significar que su Mirena se ha salido a través de la vagina. También es posible que una parte de Mirena se salga del útero (usted y su pareja pueden notar esto durante la relación sexual). Si Mirena se expulsa completa o parcialmente, usted no estará protegida contra el embarazo.

¿Cómo puedo saber si Mirena está bien colocado?

Usted misma puede revisar si los hilos están en su sitio después del periodo. Introduzca suavemente un dedo en la vagina después del periodo y palpe los hilos al final de la vagina, cerca del orificio uterino (cérvix).

No tire de los hilos pues puede sacar accidentalmente el Mirena. Si no puede palpar los hilos, esto podría indicar que ocurrió una expulsión o una perforación. En este caso, debería evitar las relaciones sexuales o utilizar anticonceptivos de barrera (como condones), y contactar a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Lo mismo que todos los medicamentos, Mirena puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

A continuación, exponemos posibles efectos adversos cuando Mirena se utiliza como anticonceptivo (prevención del embarazo) y en la menorragia idiopática (sangrado menstrual abundante).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Posibles efectos adversos cuando Mirena se utiliza para la protección contra la hiperplasia endometrial (crecimiento excesivo del recubrimiento interno del útero) durante la terapia de sustitución de estrógenos se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página:

Muy Frecuentes: 10 o más de cada 100 pacientes son propensos a tener estos:

- Cefalea
- Dolor pélvico/abdominal
- Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea (periodos infrecuentes) y amenorrea (ausencia de sangrado)
- Vulvovaginitis* (inflamación de los órganos genitales externos o de la vagina)
- Flujo genital*

Frecuentes: es probable que los padezcan entre 1 y 10 pacientes de cada 100:

- Humor deprimido/depresión
- Migraña
- Náuseas (ganas de vomitar)
- Acné
- Hirsutismo (exceso de pelo en el cuerpo)
- Dolor de espalda†
- Infección del aparato genital superior
- Quiste ovárico
- Dismenorrea (menstruación dolorosa)
- Dolor mamario†
- Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)

Poco frecuentes: es probable que los padezcan entre 1 y 10 pacientes de cada 1,000:

- Alopecia (caída del cabello)
- Perforación uterina

Frecuencia no conocida:

- Hipersensibilidad (reacción alérgica), incluyendo erupción, urticaria (ronchas) y angioedema (caracterizado por hinchazón súbita de p. ej. los ojos, boca, garganta)
- Aumento de la presión arterial

* Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

† Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Descripción de posibles efectos secundarios seleccionados:

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Si queda embarazada utilizando Mirena, es posible que el embarazo sea fuera del útero (ver la sección, "Embarazo extrauterino").

Se han reportado casos de sepsis (infección sistémica muy severa, que puede ser mortal) después de la colocación de un DIU.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial (crecimiento excesivo del recubrimiento interno del útero) durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han comunicado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida).

Los siguientes posibles efectos secundarios han sido reportados en relación a los procedimientos de inserción o extracción de Mirena:

Dolor y/o sangrado asociados al procedimiento, reacciones vasovagales asociadas a la inserción con mareo o síncope (desvanecimiento). El procedimiento puede resultar en una convulsión en una paciente epiléptica.

Si considera que cualquiera de los efectos secundarios que sufre es serio o si aprecia cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CÓMO CONSERVAR MIRENA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

No use Mirena después de la fecha de caducidad indicada en el envase. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN**Contenido de Mirena**

El principio activo es levonorgestrel 52 mg.

Los otros componentes son:

● ~~elastómero de polidimetilsiloxano~~

● ~~silice coloidal anhidra~~

● ~~polietileno~~

● ~~sulfato bórico~~

● ~~óxido de hierro~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Aspecto de Mirena y contenido del envase

Tamaño de envase: un sistema de liberación intrauterino estéril para uso intrauterino.

7. INFORMACIÓN EXCLUSIVAMENTE PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales médicos o sanitarios

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Se debe realizar una citología cervicouterina según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del Profesional de la Salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena se inserte en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir su expulsión y maximizar su eficacia. Por tanto, se deben seguir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial al entrenamiento en la técnica correcta de inserción. La inserción y la extracción pueden ir acompañadas de un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

El sangrado irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la colocación de Mirena.

Si la mujer continúa usando el Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades hemorrágicas.

Sangrado infrecuente/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente sangrado infrecuente y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Al final del octavo año de uso de Mirena, el 26% y el 34% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado infrecuente y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior. En las pacientes amenorreicas no es necesario repetir la prueba de embarazo a menos que presenten otros síntomas de embarazo.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado menstrual durante el primer año en la mayoría de las mujeres.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la inserción; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

Orientar a la paciente sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comuniquen con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Se puede colocar un nuevo sistema en el momento de la extracción, siempre que se haya descartado un embarazo.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe descartarse la existencia de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha descartado la posibilidad de un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el ultrasonido para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ultrasonido o éste no sea satisfactorio, pueden usarse rayos X para localizar el Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos dilatados no pueden distinguirse clínicamente de quistes ováricos. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos quistes son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Inserción y extracción/sustitución

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que insertar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede colocarse inmediatamente después de un aborto durante el primer trimestre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Las inserciones posparto deben retrasarse hasta que el útero haya involucionado completamente, sin embargo, no antes de seis semanas después del parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción, una exploración física y por ultrasonido deben realizarse inmediatamente para excluir una perforación.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Anticoncepción

El sistema debe ser extraído o sustituido al cabo de 8 años. Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el plazo de una semana, se debe considerar el riesgo de un embarazo. A fin de garantizar la continuidad de la anticoncepción, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o iniciarse un método anticonceptivo alternativo.

Menorragia idiopática

Se debe retirar o sustituir el sistema en caso de que regresen los síntomas de menorragia idiopática. Si los síntomas no han vuelto a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar la posibilidad de seguir utilizando el sistema. Se debe extraer o sustituir después de 8 años como máximo.

Protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos.

Se debe extraer o sustituir el sistema después de 5 años.

Mirena se extrae tirando con cuidado de los hilos con unas pinzas. El uso de una fuerza excesiva durante la extracción puede causar daños al dispositivo. Después de extraer Mirena, se debe examinar el sistema para asegurarse de que esté intacto.

Durante extracciones difíciles, se han comunicado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

Si no puede ver los hilos, determine la ubicación del sistema mediante ultrasonido u otro método. Si el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse con unas pinzas angostas. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

Si la usuaria desea seguir utilizando el mismo método, puede colocar un nuevo sistema en el momento de la extracción.

Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, que no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la junta del envase estéril.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

Embarazo

Está contraindicado el uso de Mirena durante un embarazo real o sospecha del mismo (consultar la sección “Contraindicaciones”).

Si la mujer se queda embarazada durante el uso de Mirena, se recomienda la extracción del sistema, ya que cualquier anticonceptivo intrauterino dejado in situ puede aumentar el riesgo de aborto y parto prematuro. La extracción de Mirena o la exploración del útero pueden provocar un aborto espontáneo. Debe excluirse el embarazo ectópico. Si el anticonceptivo intrauterino no puede extraerse suavemente, se puede considerar la terminación del embarazo. Si la mujer deseara continuar el embarazo y el sistema no puede extraerse, se le debe informar a la mujer sobre los riesgos y posibles consecuencias para el producto de un parto prematuro. Estos embarazos deben ser estrechamente controlados. Se debe instruir a la mujer para que comunique todos los síntomas que sugieran complicaciones en el embarazo, como dolor cólico abdominal con fiebre.

Se han producido casos aislados de masculinización de los genitales externos del feto de sexo femenino tras la exposición local al levonorgestrel durante el embarazo con un SIU LNG colocado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.
Instrucciones para la inserción

Mirena Sistema intrauterino 20 µg/24 horas ~~liberador de~~ (Levonorgestrel)

Debe ser insertado por un profesional de la salud empleando una técnica aséptica.

- Mirena se suministra dentro de un dispositivo de colocación en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesaria su colocación.
- No reesterilizar.
- Mirena es para usarse una sola vez. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. No colocar después del mes y año de caducidad indicado en la etiqueta.

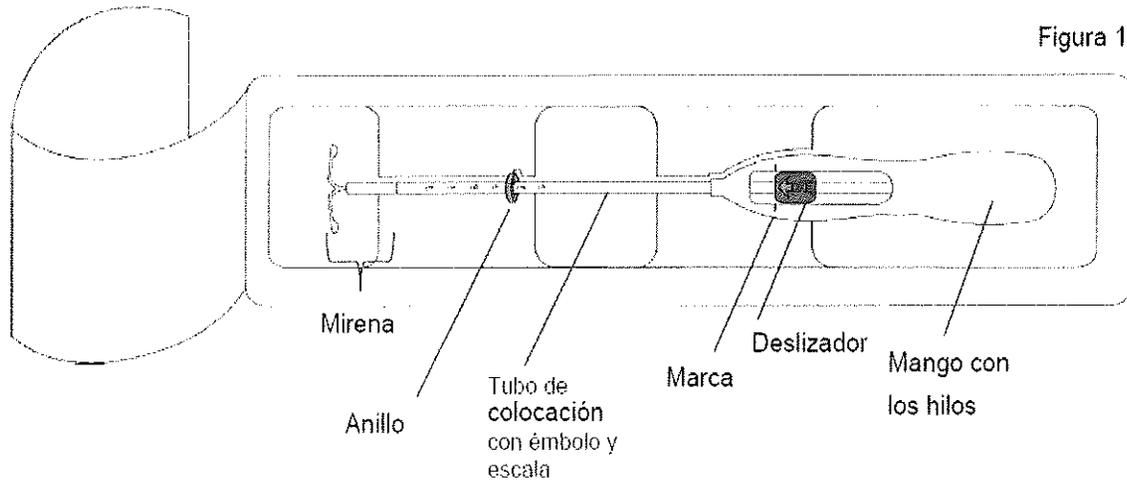
Para conocer la cronología de colocación, consultar la ficha técnica de Mirena.

Preparación para la inserción

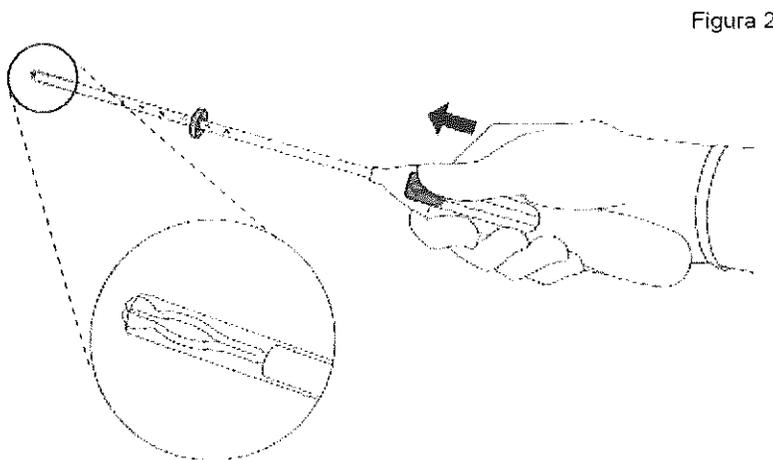
- Examinar a la paciente para determinar el tamaño y la posición del útero, detectar cualquier signo de infección genital aguda u otra contraindicación para la inserción de Mirena, y para excluir un embarazo.
- Colocar un espéculo, visualizar el cuello uterino y después limpiar meticulosamente el cérvix y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Utilizar a un asistente en la medida que lo requiera.
- Sujetar el labio anterior del cuello uterino con una pinza de sujeción adecuada (erina o similar). Si el útero está en retroversoflexión, puede resultar más apropiado sujetar el labio posterior del cuello uterino. Se ha demostrado que aplicar una tracción suave con la pinza endereza el canal cervical. La pinza debe permanecer en su sitio y hay que aplicar una tracción suave sobre el cuello uterino durante todo el proceso de inserción.
- Introducir un histerómetro a través de la cavidad uterina hasta el fondo para determinar la dirección del canal cervical, medir la profundidad de la cavidad uterina (histerometría) y para excluir cualquier anomalía intrauterina (p. ej., tabique, miomas submucosos) o un anticonceptivo intrauterino colocado anteriormente que no haya sido extraído. Si el canal cervical es demasiado estrecho, se recomienda la dilatación cervical, y considerar, si hace falta, la utilización de analgésicos o de un bloqueo paracervical.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.****Inserción**

1. Primero, abrir el envase estéril por completo (Figura 1). Después emplear una técnica estéril y guantes estériles.



2. Empujar el deslizador **hacia delante** en la dirección de la flecha hasta el final para cargar Mirena dentro del tubo de colocación (Figura 2).

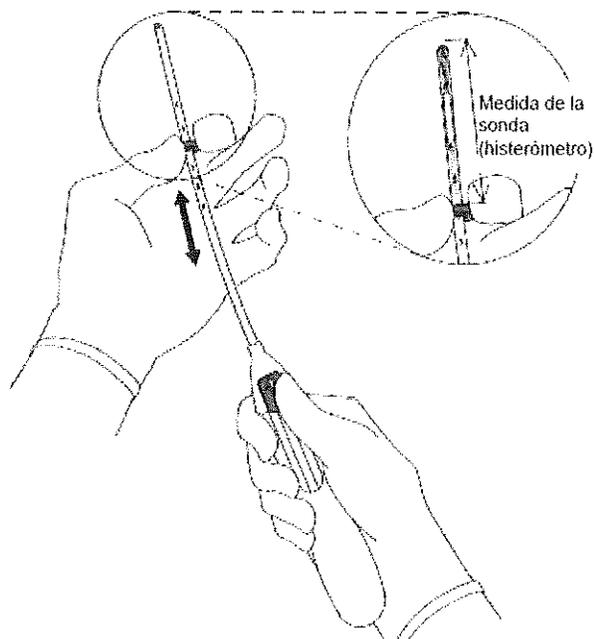


¡IMPORTANTE! No tirar del deslizador hacia abajo porque esto puede liberar Mirena prematuramente. Una vez liberado, Mirena no se puede volver a cargar.

3. Sujetando el deslizador en el final de su recorrido, colocar el borde **superior** del anillo a la medida de la histerometría de la cavidad uterina (Figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

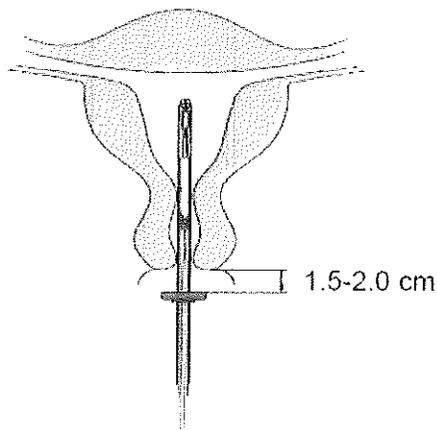
Figura 3



Medida de la histerometría

4. Sosteniendo el deslizador en el **final** de su recorrido, introducir el sistema de colocación por el cuello uterino hasta que el anillo esté a 1,5-2,0 cm del cuello uterino (Figura 4).

Figura 4

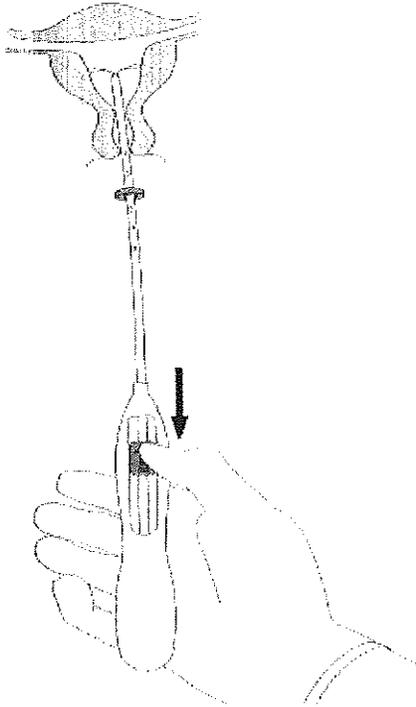


¡IMPORTANTE! No forzar el sistema de colocación. Dilatar el canal cervical si es necesario.

5. Sosteniendo firmemente del sistema de colocación, **tirar del deslizador hasta la marca** para abrir los brazos horizontales de Mirena (Figura 5). Esperar 5-10 segundos para que los brazos horizontales abran por completo.

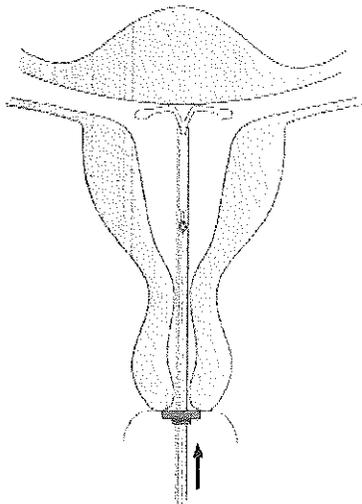
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

Figura 5



6. Adelantar el sistema de colocación lentamente hacia el fondo uterino **hasta que el anillo toque el cuello uterino**. Mirena está ahora en posición en el fondo uterino (Figura 6).

Figura 6

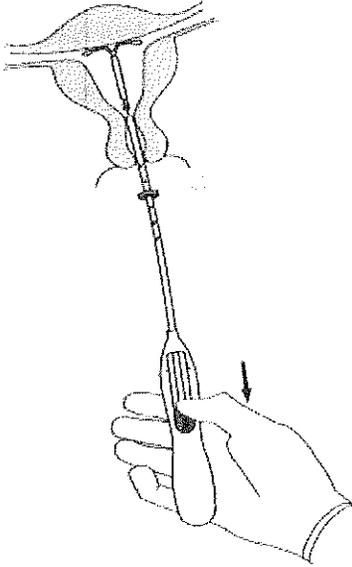


**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

7. Manteniendo el sistema de colocación en su sitio, liberar Mirena tirando del **deslizador hasta abajo** (Figura 7). Sosteniendo el deslizador lo más abajo posible, retirar el sistema de colocación lentamente. **Cortar los hilos** para dejar unos 2-3 cm visibles fuera del cuello uterino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Figura 7



¡IMPORTANTE! Si sospecha que el sistema no está en la posición correcta, comprobar su ubicación (p. ej., ecografía). Extraer el sistema si no está bien colocado dentro de la cavidad uterina. No debe reinsertarse un dispositivo extraído.

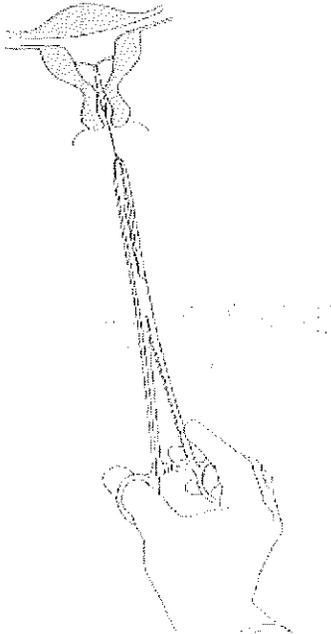
Extracción/ Sustitución

Para obtener información sobre la extracción/recolocación, consultar la ficha técnica de Mirena.

Mirena se extrae tirando de los hilos con unas pinzas (Figura 8).

Se puede insertar un nuevo Mirena inmediatamente después de la extracción.

Figura 8



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

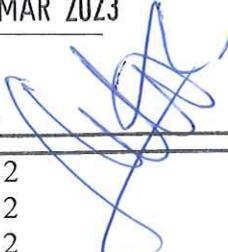
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs

Levonorgestrel

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

14 MAR 2023

Firma Profesional 

Índice

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO 2

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA 2

3. FORMA FARMACÉUTICA 2

4. DATOS CLÍNICOS 2

 4.1 Indicación(es) 2

 4.2 Posología y forma de administración 2

 4.3 Contraindicaciones 5

 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo 5

 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 9

 4.6 Embarazo y lactancia 9

 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas 10

 4.8 Eventos adversos 10

 4.9 Sobredosis 12

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 12

 5.1 Propiedades farmacodinámicas 12

 5.2 Propiedades farmacocinéticas 14

 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad 16

6. DATOS FARMACÉUTICOS 16

 6.1 Lista de excipientes 16

 6.2 Incompatibilidades 17

 6.3 Periodo de validez 17

 6.4 Precauciones especiales de conservación 17

 6.5 Naturaleza y contenido del envase 17

 6.6 Instrucciones de uso / manipulación 17

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Mirena sistema intrauterino 20 microgramos/24 horas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levonorgestrel 52 mg.

Potencia: La tasa promedio de liberación *in vivo* es 20 microgramos/día durante el primer año.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección, "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema intrauterino de liberación (SIU).

El SIU de levonorgestrel (LNG) se compone de un núcleo blanco o casi blanco de fármaco cubierto con una membrana opaca, la que está montada sobre el brazo vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo blanco en T tiene un asa en el extremo del brazo vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos para retirarlo, de color café están unidos al asa. La estructura en T de Mirena contiene sulfato de bario, que la hace visible en un examen radiológico. El brazo vertical del SIU está cargado en el tubo de inserción en la punta del insertor. El SIU y el insertor están esencialmente exentos de impurezas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicación(es)**

Anticoncepción

Menorragia idiopática. Mirena puede ser potencialmente útil en mujeres con menorragia idiopática cuando se requiere contracepción.

Protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos.

4.2 Posología y forma de administración**4.2.1 Forma de administración**

Mirena se inserta en la cavidad uterina. Es eficaz durante 8 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones para la menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos. Para consultar el momento justo de extracción/sustitución, consultar la sección "Extracción/sustitución".

La tasa de liberación *in vivo* de levonorgestrel a los 24 días de la colocación es de aproximadamente 21 µg/día, y disminuye de forma continua a aproximadamente 19 µg/día después de 1 año, a 11 µg/día después de 5 años y a 7 µg/día después de 8 años de uso.

El promedio de la tasa de liberación diaria de levonorgestrel es de aproximadamente 20 µg/día durante el primer año, 15 µg/día durante los primeros 5 años y 13 µg/día durante el periodo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

completo de uso de 8 años. En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

En la tabla 1 que figura a continuación se presenta la eficacia anticonceptiva de Mirena hasta los 8 años, cuando se coloca según las instrucciones de colocación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, Datos agrupados de los ensayos de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0,2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0,7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0,34
Año 7 Índice de Pearl	0,40
Año 8 Índice de Pearl	0,00
Años 6-8 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0,68

* **Estimación de Kaplan-Meier**

- **Inserción y extracción/sustitución**

Inserción

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que insertar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de aborto de primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas después del parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la inserción, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para la protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Extracción/Sustitución

Anticoncepción

El sistema debe ser extraído o sustituido al cabo de 8 años.

Si no se desea un embarazo, el retiro debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente periodos regulares. Si el sistema es retirado en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta periodos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales dentro de un lapso de una semana, se encuentra en riesgo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

de embarazo. Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Menorragia idiopática

Se debe retirar o sustituir el sistema en caso de que regresen los síntomas de menorragia idiopática. Si los síntomas no han vuelto a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar la posibilidad de seguir utilizando el sistema. Se debe extraer o sustituir después de 8 años como máximo.

Protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos

Se debe extraer o sustituir el sistema después de 5 años.

Mirena se extrae tirando con cuidado de los hilos con unas pinzas. El uso de una fuerza excesiva durante la extracción puede causar daños al dispositivo. Después de la extracción de un Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino está intacto.

Durante extracciones difíciles, se han comunicado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

Si no puede ver los hilos, determine la ubicación del sistema mediante ultrasonido u otro método. Si el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse con unas pinzas angostas. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

Si la usuaria desea seguir utilizando el mismo método, puede colocar un nuevo sistema en el momento de la extracción.

- Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, el que no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la junta del envase estéril.

Mirena se suministra con una tarjeta de recordatorio para la paciente en el envase externo. Complete la tarjeta de recordatorio para la paciente y entréguela a la paciente, después de la inserción.

4.2.2 Información adicional sobre poblaciones especiales**4.2.2.1 Pediatría**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Mirena en mujeres en edad fértil. No existe indicación relevante para el uso de Mirena antes de la menarquia.

4.2.2.2 Pacientes geriátricas

Mirena no ha sido estudiado en mujeres mayores de 65 años.

4.2.2.3 Pacientes con insuficiencia hepática

Mirena está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o tumor hepático (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.****4.2.2.4 Pacientes con insuficiencia renal**

Mirena no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Embarazo conocido o sospechado;

Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;

Infección del aparato genital inferior;

Endometritis posparto;

Aborto infectado durante los últimos tres meses;

Cervicitis;

Displasia cervical;

Malignidad uterina o cervical;

Tumores dependientes de progestágenos;

Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;

Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo miomas si éstos deforman la cavidad uterina;

Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;

Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas indicadores de isquemia cerebral transitoria
- cefalea excepcionalmente intensa
- ictericia
- aumento marcado de la presión arterial
- enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre. Sin embargo, no es necesario en general modificar el régimen terapéutico en las diabéticas que usan Mirena.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Los datos disponibles demuestran que Mirena no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas menores de 50 años. Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la inserción para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración'. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando el Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades hemorrágicas.

Sangrado infrecuente/amenorrea

En mujeres en edad fértil, el sangrado infrecuente y amenorrea se desarrollan gradualmente en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Al final del octavo año de uso de Mirena, el 26% y el 34% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado infrecuente y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior. En las mujeres amenorreicas no es necesario repetir la prueba de embarazo a menos que esté indicada por otros signos de embarazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

El tubo de inserción ayuda a impedir la contaminación de Mirena con microorganismos durante la inserción y el insertor de Mirena ha sido diseñado para minimizar el riesgo de infecciones. En las usuarias de dispositivos intrauterinos de cobre, la tasa mayor de infecciones pélvicas ocurre durante el primer mes después de la inserción y disminuye más tarde. Algunos estudios sugieren que la tasa de infección pélvica en usuarias de Mirena es menor que con los dispositivos intrauterinos que liberan cobre. Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la inserción de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Los exámenes bacteriológicos están indicados y se recomienda monitorización incluso con síntomas discretos indicativos de infección.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión de incrementa en:

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la inserción; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Se debe orientar a la paciente sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Se debe recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61.448 mujeres) con un período de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1,3 (IC del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

95%: 1,1 – 1,6) por cada 1000 inserciones en el estudio de cohortes completo; 1,4 (IC del 95%: 1,1 – 1,8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de Mirena y 1,1 (IC del 95%: 0,7 – 1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39.009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2,0 (IC del 95%: 1,6- 2,5) por cada 1000 inserciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la inserción como la inserción hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 2). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: incidencia de perforación por cada 1000 inserciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la inserción (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la inserción	Sin lactancia al momento de la inserción
Inserción ≤ 36 semanas después del parto	5,6 (IC del 95% 3,9-7,9; n=6047 inserciones)	1,7 (IC del 95% 0,8-3,1; n=5927 inserciones)
Inserción > 36 semanas después del parto	1,6 (IC del 95% 0,0-9,1; n=608 inserciones)	0,7 (IC del 95% 0,5-1,1; n=41910 inserciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0,02%. Esta tasa es menor que en mujeres que no usan ningún método anticonceptivo (0,3-0,5% al año). El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.*****Quistes ováricos***

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos dilatados no pueden distinguirse clínicamente de quistes ováricos. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

4.5.1 Efectos de otros medicamentos sobre Mirena

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Mirena, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel:

Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzima), por ejemplo:

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de pomelo pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

4.6 Embarazo y lactancia**4.6.1 Embarazo**

Está contraindicado el uso de Mirena durante un embarazo existente o sospechado (ver la sección, "Contraindicaciones").

Si la mujer se queda embarazada durante el uso de Mirena, se recomienda la extracción del sistema, ya que cualquier anticonceptivo intrauterino dejado *in situ* puede aumentar el riesgo de aborto y parto

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

prematureo. La extracción de Mirena o la exploración del útero pueden provocar un aborto espontáneo. Debe excluirse el embarazo ectópico. Si el anticonceptivo intrauterino no puede extraerse suavemente, puede considerarse la terminación del embarazo. Si la mujer deseara continuar el embarazo y el sistema no puede extraerse, se le debe informar a la mujer sobre los riesgos y posibles consecuencias para el producto de un parto prematuro. El curso de estos embarazos debe controlarse estrechamente. Se debe instruir a la mujer para que comunique todos los síntomas que sugieran complicaciones en el embarazo, como cólico abdominal con fiebre.

Ha habido casos aislados de masculinización de los genitales externos del feto femenino tras la exposición local al levonorgestrel durante el embarazo con un SIU LNG en su lugar.

4.6.2 Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis de levonorgestrel es transferido al lactante durante la lactancia materna. Sin embargo, no es probable que haya un riesgo para el lactante con la dosis liberada de Mirena, cuando se inserta en la cavidad uterina. No parece haber efecto adverso en el crecimiento o desarrollo del lactante cuando se usa Mirena después de seis semanas posparto. Los métodos con solo progestágeno no parecen afectar la cantidad ni la calidad de la leche materna. Hemorragia uterina se ha comunicado raramente en mujeres que usan Mirena durante la lactancia.

4.6.3 Fertilidad

Después de la extracción de Mirena, la mujer recupera su fertilidad normal.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Eventos adversos

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y el 67% sangrado irregular después de la inserción posmenstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Al mismo tiempo, amenorrea se experimentó en el 0% y sangrado poco frecuente en el 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Al final del octavo año de uso de Mirena, el 3% y el 10% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en el 34% y sangrado infrecuente en el 26% de las usuarias de Mirena

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAM), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla 3. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: reacciones adversas al fármaco

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

***Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara". Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 a 8.

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

Cuando una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Trastornos del aparato reproductor:

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Trastornos mamarios:

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han comunicado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección, "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Las siguientes RAM se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena:

Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una crisis en una paciente epiléptica.

Infecciones e infestaciones:

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

4.9 Sobredosis

No relevante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G02BA03

Grupo farmacoterapéutico: ~~DIU de plástico con~~ Progestágenos

Levonorgestrel es un progestágeno con actividad antiestrogénica usado en ginecología de varios modos: como el componente progestágeno en los anticonceptivos orales y en la terapia de sustitución hormonal o solo para la anticoncepción en las píldoras con solo progestágeno e implantes subdérmicos. Levonorgestrel también puede administrarse en la cavidad uterina con un sistema intrauterino de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

liberación. Esto permite una dosis diaria muy baja, pues la hormona se libera directamente en el órgano blanco.

Mirena tiene efectos progestágenos principalmente locales en la cavidad uterina. La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógenos y progestágenos, insensibilizando el endometrio al estradiol circulante y se observa un potente efecto antiproliferativo. Durante el uso de Mirena se observan cambios morfológicos en el endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical impide el paso de los espermatozoides a través del canal cervical. El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y función de los espermatozoides, evitando la fecundación. La ovulación es inhibida en algunas mujeres.

Se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Mirena en 5 estudios clínicos grandes con 3.330 mujeres usando Mirena. La eficacia anticonceptiva durante un uso prolongado después de los 5 años se ha estudiado en un estudio clínico de extensión de Mirena en 362 pacientes mujeres que utilizaron Mirena. La eficacia anticonceptiva de Mirena se resumen en la tabla que se muestra a continuación

Tabla 4: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, Datos agrupados de los ensayos de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0,2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0,7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0,34
Año 7 Índice de Pearl	0,40
Año 8 Índice de Pearl	0,00
Años 6-8 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0,68

*Estimación de Kaplan-Meier

Las tasas de falla también incluyen embarazos debidos a expulsiones y perforaciones no detectadas.

Eficacia anticonceptiva similar se ha observado en un estudio grande posterior a la comercialización con más de 17000 mujeres usando Mirena. En la cohorte de un gran estudio prospectivo, comparativo y no intervencional con un periodo de observación de un año y que incluyó más de 43,000 usuarias de Mirena, el Índice de Pearl de Mirena fue 0,06 (IC 95%: 0,04-0,09). El uso de Mirena no requiere el cumplimiento de la ingesta diaria por las usuarias, por tanto, las tasas de embarazo en el "uso típico" son similares a las observadas en ensayos clínicos controlados ("uso perfecto"). El uso de Mirena no altera el curso de la fertilidad futura. Aproximadamente el 80% de las mujeres que deseaban embarazarse concibieron en el plazo de 12 meses después de la extracción del sistema.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

El patrón menstrual es resultado de la acción directa de levonorgestrel en el endometrio y no refleja el ciclo ovárico. No hay diferencias claras en el desarrollo folicular, la ovulación o la producción de estradiol y progesterona en las mujeres con diferentes patrones menstruales. En el proceso de inactivación de la proliferación del endometrio puede haber un aumento inicial del manchado durante los primeros meses de uso. Después de eso, la fuerte supresión del endometrio ocasiona la reducción de la duración y el volumen del sangrado menstrual durante el uso de Mirena. El sangrado escaso se convierte frecuentemente en oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica es normal y los niveles de estradiol se mantienen, incluso cuando las usuarias de Mirena son amenorreicas.

Mirena puede usarse satisfactoriamente en el tratamiento de la menorragia idiopática. En la mujer con menorragia, la pérdida de sangre menstrual disminuyó en 62-94% al final de tres meses y en 71-95% al final de seis meses de uso. En comparación con la resección o ablación endometrial, Mirena demostró igual eficacia en reducir la pérdida sanguínea menstrual hasta por dos años. La menorragia causada por miomas submucosos puede responder menos favorablemente. La reducción en la pérdida sanguínea menstrual aumenta la concentración de la hemoglobina en la sangre. Mirena también alivia la dismenorrea.

La eficacia de Mirena en la prevención de la hiperplasia endometrial durante el tratamiento continuo con estrógeno ha sido igualmente buena cuando se administra estrógeno oral o transdérmico. La tasa de hiperplasia observada durante el tratamiento con estrógeno solo es de un 20%. En estudios clínicos con un total de 634 usuarias perimenopáusicas y posmenopáusicas de Mirena, no se comunicaron casos de hiperplasia endometrial durante el periodo de observación que variaba de uno a de cinco años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El principio activo de Mirena es levonorgestrel. Levonorgestrel es liberado directamente en la cavidad uterina. La tasa de liberación *in vivo* para diferentes puntos de tiempo se indican en la tabla 5.

Tabla 5: Tasas de liberación *in vivo* estimadas para Mirena:

Tiempo	Tasa de liberación <i>in vivo</i> estimada [$\mu\text{g}/\text{día}$]
24 días después de la inserción	21
60 días después de la inserción	21
1 año después de la inserción	19
3 años después de la inserción	14
5 años después de la inserción	11
8 años después de la inserción	7
Promedio durante el primer año	20
Promedio durante 3 años	18
Promedio durante 5 años	15
Promedio durante 8 años	13

Absorción

Después de la inserción, el levonorgestrel es liberado en la cavidad uterina sin demora, en base a las determinaciones de la concentración sérica. Más del 90% del levonorgestrel liberado está sistémicamente disponible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

Después de la colocación de Mirena, el levonorgestrel es detectable en suero/plasma después de 1 hora. La concentración máxima se alcanza dentro de las 2 semanas siguientes a la inserción y asciende a aprox. 180 ng/L (CV de 38,3%). En correspondencia con la disminución de la tasa de liberación, la media geométrica de la concentración sérica/plasmática de levonorgestrel disminuye continuamente, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Concentraciones plasmáticas totales de LNG

Tiempo transcurrido desde la inserción	Concentraciones plasmáticas totales de LNG [ng/L] (CV geométrico porcentual)
24 días	175 (37,6)
2 meses	169 (37,1)
1 año	159 (37,4)
3 años	139 (37,8)
5 años	123 (38,2)
8 años	100 (39,9)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

La alta exposición local al fármaco en la cavidad uterina ocasiona un gran gradiente de concentración desde el endometrio al miometrio (gradiente endometrio a miometrio > 100 veces) y bajas concentraciones de levonorgestrel en suero (gradiente endometrio a suero > 1000 veces).

En las mujeres posmenopáusicas que usan Mirena junto con un tratamiento estrogénico no oral, la concentración sérica mediana de levonorgestrel disminuye desde 257 pg/mL (percentiles 25° a 75°: 186 pg/mL a 326 pg/mL) a los 12 meses a 149 pg/mL (122 pg/mL a 180 pg/mL) a los 60 meses. Cuando Mirena se usa junto con un tratamiento estrogénico oral, la concentración sérica de levonorgestrel a los 12 meses aumenta hasta aprox. 478 pg/mL (percentiles 25° a 75°: 341 pg/mL a 655 pg/mL) debido a la inducción de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) por el tratamiento estrogénico oral.

Distribución

El levonorgestrel está ligado de manera no específica a la albúmina en suero y de manera específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Menos del 2% del levonorgestrel circulante está presente como esteroide libre. El levonorgestrel se une con alta afinidad a la SHBG. En consecuencia, los cambios en la concentración de SHBG en el suero dan como resultado un incremento (a mayores concentraciones de SHBG) o una disminución (a menores concentraciones de SHBG) de la concentración total de levonorgestrel en suero. La concentración de SHBG disminuyó en promedio aproximadamente 20% durante los dos primeros meses después de la inserción de Mirena y permaneció estable a partir de entonces, y aumentó sólo ligeramente al final de los 8 años de uso.

El volumen medio aparente de distribución de levonorgestrel es de aproximadamente 106 L.

Se ha demostrado que el peso corporal y la concentración de SHBG sérica afectan la concentración sistémica de levonorgestrel, es decir, el bajo peso corporal y/o la alta concentración de SHBG incrementan la concentración de levonorgestrel. En las mujeres en edad fértil con un peso corporal bajo (37 a 55 Kg) la concentración sérica mediana de levonorgestrel es aproximadamente 1,5 veces mayor.

Biotransformación

Levonorgestrel es ampliamente metabolizado. Las vías metabólicas más importantes son la reducción del grupo $\Delta 4$ -3-oxo y las hidroxilaciones en las posiciones 2 α , 1 β y 16 β , seguidas de la conjugación. CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo oxidativo del LNG. La información

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.

disponible de estudios *in vitro* sugiere que las reacciones de biotransformación mediadas por el CYP pueden ser de menor relevancia para el LNG, en comparación con la reducción y la conjugación.

Eliminación

El aclaramiento total de levonorgestrel del plasma es aproximadamente 1,0 mL/min/Kg. Solo cantidades mínimas de levonorgestrel se eliminan en forma inalterada. Los metabolitos se excretan por las heces y la orina con un cociente de excreción de aproximadamente 1. La vida media de excreción, representada principalmente por los metabolitos, es de aproximadamente 1 día.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de levonorgestrel es dependiente de la concentración de SHBG, la que es influenciada por los estrógenos y andrógenos. Una disminución en la concentración de SHBG ocasiona una disminución en la concentración total de levonorgestrel en suero, lo que indica una farmacocinética no lineal de levonorgestrel con respecto al tiempo. En base a la acción principalmente local de Mirena, no es de esperar ningún impacto en la eficacia de Mirena.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación preclínica de la seguridad no reveló ningún riesgo especial para el ser humano en base a los estudios de farmacología de seguridad, farmacocinética, toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinógeno de levonorgestrel. El levonorgestrel es un progestágeno bien establecido. El perfil de seguridad después de la administración sistémica está bien documentado. Estudios en monos con liberación intrauterina de levonorgestrel durante 9 a 12 meses confirmaron la actividad farmacológica local con buena tolerancia local y sin signos de toxicidad sistémica. En la coneja no se observó embriotoxicidad después de la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de la seguridad de los componentes elastoméricos del reservorio de hormona, de los materiales polietilénicos del producto y de la combinación de elastómero y levonorgestrel, teniendo como base la evaluación sobre toxicología genética en sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* y análisis de biocompatibilidad en, ratas, ratones, cobayos, conejos y sistemas de ensayo *in vitro*, no reveló bioincompatibilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

~~Elastómero de polidimetilsiloxano~~

~~Sílice coloidal anhidra~~

Polietileno

Sulfato de bario

~~Óxido de hierro~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs.**

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Según lo registrado

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja con un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, esterilizado y un endoceptor estéril, para uso intrauterino.

6.6 Instrucciones de uso / manipulación

Mirena se suministra dentro de un dispositivo de colocación en un envase estéril que sólo debe abrirse hasta que sea necesario para su colocación. No reesterilizar. Mirena es para un solo uso. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. No colocar después del mes y año de caducidad indicado en la etiqueta. Ver el documento "Instrucciones de inserción".

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**