

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para usar MIRENA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre MIRENA.

MIRENA (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel)

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2000

INDICACIONES Y USO

Mirena es un sistema intrauterino con progestágeno indicado para:

- la anticoncepción intrauterina durante un máximo de 5 años (1)
- el tratamiento de la menorragia en mujeres que optan por usar un anticonceptivo intrauterino para la prevención del embarazo. (1)

Se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La tasa inicial de liberación de levonorgestrel (LNG) es de 20 mcg/día; esta tasa se reduce en un 50% al cabo de 5 años. Mirena se debe extraer o reemplazar después de 5 años. (2)
- La inserción debe ser efectuada por un proveedor de atención médica capacitado siguiendo una técnica aséptica estricta. Deben seguirse las instrucciones para la inserción exactamente como se describen. (2.1)
- La paciente debe volver a ser examinada y evaluada entre 4 y 6 semanas después de la inserción y, de allí en adelante, una vez por año o con mayor frecuencia si está indicado. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Un sistema intrauterino estéril compuesto de una estructura de polietileno con forma de T y un reservorio de esteroides que contiene 52 mg de levonorgestrel envasado dentro de un introductor estéril (3)

CONTRAINDICACIONES

- Certeza o sospecha de embarazo. No puede emplearse como método anticonceptivo poscoital (4).
- Anomalía congénita o adquirida del útero que distorsione la cavidad uterina (4)
- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda o antecedentes de EIP, salvo que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino (4)
- Endometritis posparto o aborto infectado en los últimos 3 meses (4)
- Certeza o sospecha de neoplasia uterina o cervicouterina (4)
- Certeza o sospecha de cáncer de mama u otro cáncer sensible a los progestágenos (4)
- Hemorragia uterina idiopática (4)
- Cervicitis o vaginitis agudas u otras infecciones de las vías genitales inferiores sin tratamiento (4)
- Hepatopatía aguda o tumor hepático (benigno o maligno) (4)

- Mayor propensión a contraer infecciones pélvicas (4)
- Dispositivo intrauterino (DIU) previo que no ha sido extraído (4)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mirena (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se debe extraer Mirena si se produce un embarazo mientras el sistema esté implantado. Si se produce la gestación, existe un mayor riesgo de embarazo ectópico, disminución de la fertilidad, aborto espontáneo, aborto séptico (incluida la posibilidad de septicemia, choque y muerte) y prematuridad del trabajo de parto y el parto. (5.1, 5.2)
- Se han notificado casos de infección por estreptococos del grupo A; es fundamental aplicar una técnica aséptica durante la inserción. (5.3)
- Antes de usar Mirena, deben tenerse en cuenta los riesgos de EIP. (5.4)
- Alteración de las características de las menstruaciones, que pueden permanecer irregulares y dar lugar a amenorrea. (5.5)
- Puede producirse una perforación, lo que reduciría la eficacia anticonceptiva. El riesgo se incrementa si se inserta el sistema en mujeres lactantes y posiblemente también en mujeres con úteros en retroversión fija o durante el posparto. (5.6)
- Puede producirse una expulsión parcial o total. (5.7)
- Debe evaluarse cualquier folículo o quiste ovárico con aumento de tamaño persistente. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$ de las usuarias) son alteraciones de los patrones de sangrado menstrual, dolor abdominal/pélvico, amenorrea, dolor de cabeza/migraña, flujo genital y vulvovaginitis. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. al 1-888-842-2937, o comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Los fármacos o los productos a base de hierbas que inducen determinadas enzimas, como la CYP3A4, pueden disminuir la concentración sérica de los progestágenos. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Los progestágenos pasan a la leche materna en pequeñas cantidades, lo que genera concentraciones detectables de esteroides en el suero de los lactantes. (8.3)

Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES y la Información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 12/2016

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Instrucciones para la inserción
 - 2.2 Seguimiento de las pacientes
 - 2.3 Extracción de Mirena
 - 2.4 Continuación de la anticoncepción después de la extracción
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Embarazo ectópico
 - 5.2 Embarazo intrauterino
 - 5.3 Septicemia
 - 5.4 Infección pélvica
 - 5.5 Sangrado irregular y amenorrea
 - 5.6 Perforación
 - 5.7 Expulsión
 - 5.8 Quistes ováricos
 - 5.9 Cáncer de mama
 - 5.10 Consideraciones clínicas sobre el uso y la extracción
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Disfunción hepática
 - 8.7 Disfunción renal
- 11 DESCRIPCIÓN
 - 11.1 Mirena
 - 11.2 Introductor
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
 - 13.1 Carcinogenia, mutagenia, afectación de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Ensayos clínicos sobre anticoncepción
 - 14.2 Ensayo clínico sobre menorragia
- 15 REFERENCIAS
- 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

- 1 INDICACIONES Y USO
- Mirena está indicado para la anticoncepción intrauterina durante un máximo de 5 años.
- Mirena también está indicado como tratamiento de la menorragia en mujeres que optan por usar un anticonceptivo intrauterino para la prevención del embarazo.

Mirena se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

El sistema debe reemplazarse al cabo de 5 años si se desea continuar su uso.

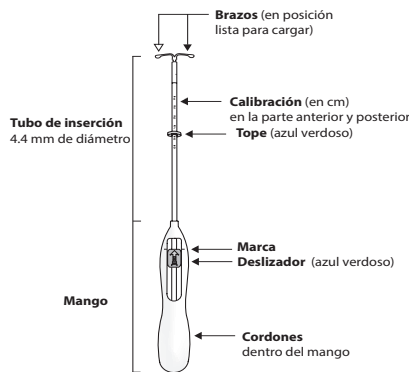
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Mirena contiene 52 mg de levonorgestrel (LNG). Inicialmente, el LNG se libera a razón de unos 20 mcg/día. Esta tasa disminuye progresivamente a la mitad de ese valor al cabo de 5 años.

Mirena se debe extraer al final del quinto año y, en el momento de la extracción, se puede reemplazar por un nuevo Mirena si se desea continuar con la protección anticonceptiva.

Mirena se suministra dentro de un introductor en un envase estéril (figura 1), que no debe abrirse hasta el momento de su inserción [consulte Descripción (11.2)]. No use el producto si el sello del envase estéril está roto o parece estar deteriorado. Practique técnicas asépticas estrictas durante todo el procedimiento de inserción [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Mirena e introductor



2.1 Instrucciones para la inserción

- Deben obtenerse los antecedentes médicos y sociales completos para determinar las condiciones que podrían influir en la selección de un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU de LNG) con fines de anticoncepción. Si está indicado, practique una exploración física junto con pruebas adecuadas para detectar cualquier forma de infección genital u otras infecciones de transmisión sexual. [Consulte *Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.10).*]
- Siga las instrucciones para la inserción exactamente como se describen, a fin de asegurar una correcta colocación y evitar que Mirena se libere del introductor antes de tiempo. Una vez liberado, Mirena no se puede volver a cargar.
- Mirena debe ser insertado por un proveedor de atención médica capacitado. Los proveedores de atención médica deben familiarizarse en detalle con las instrucciones para la inserción antes de tratar de insertar Mirena.
- La inserción podría ocasionar algo de dolor y/o sangrado, o reacciones vasovagales (por ejemplo, síncope, bradicardia) o convulsiones en una paciente epiléptica, especialmente en pacientes propensas a tener estos síntomas. Considere administrar analgésicos antes de la inserción.

Momento de la inserción

- Mirena se inserta en la cavidad uterina durante los primeros siete días del ciclo menstrual o inmediatamente después de un aborto en el primer trimestre. No se necesita un método anticonceptivo auxiliar cuando Mirena se inserta según las indicaciones.
- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre, debe posponerse la inserción hasta que hayan transcurrido al menos 6 semanas o hasta que el útero esté totalmente involucionado. Si la involución se retrasa, espere hasta que esta se complete antes de realizar la inserción [consulte *Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)*].

Utensilios para la inserción

Preparación

- Guantes
- Espéculo
- Histerómetro estéril
- Tenáculo estéril
- Solución antiséptica, aplicador

Procedimiento

- Guantes estériles
- Mirena con introductor en envase sellado
- Instrumentos y anestesia para el bloqueo paracervical, si está previsto
- Considere tener disponible un repuesto de Mirena sin abrir
- Tijeras curvas afiladas estériles

Preparación para la inserción

- Excluya la posibilidad de un embarazo y confirme que no haya ninguna otra contraindicación para el uso de Mirena.
- Verifique que la paciente entienda el contenido del folleto de información para pacientes y obtenga su consentimiento informado firmado en la última página del folleto.
- Mientras la paciente permanece cómodamente en posición de litotomía, efectúe un examen bimanual para establecer el tamaño, la forma y la posición del útero.
- Inserte suavemente un espéculo para visualizar el cuello uterino.
- Limpie bien el cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Prepárese para sondar la cavidad uterina. Sujete el labio anterior del cuello uterino con unas pinzas de tenáculo y aplique tracción suave para estabilizar y alinear el conducto cervicouterino con la cavidad uterina. De ser necesario, realice un bloqueo paracervical. Si el útero está en retroversión, puede que sea más adecuado sujetar el labio posterior del cuello uterino. El tenáculo debe quedar fijo en su posición, y debe mantenerse una tracción suave en el cuello uterino durante todo el procedimiento de inserción.
- Inserte con cuidado un histerómetro para verificar la permeabilidad del cuello uterino, medir la profundidad de la cavidad uterina en centímetros, confirmar la dirección de la cavidad y detectar la presencia de cualquier anomalía uterina. Si tiene dificultades o si el cuello uterino está estenosado, no aplique fuerza; en vez de ello, realice una dilatación para superar la resistencia. Si se requiere dilatar el cuello uterino, considere realizar un bloqueo paracervical.
- El sondaje deberá indicar que el útero tiene entre 6 y 10 cm de profundidad. Si Mirena se inserta en una cavidad uterina que mida menos de 6 cm según

el sondaje, podría aumentar la incidencia de expulsión, sangrado, dolor, perforación y, posiblemente, embarazo.

Procedimiento de inserción

Proceda únicamente después de llevar a cabo los pasos anteriores y haber confirmado que la paciente reúne las condiciones para la inserción de Mirena. Asegúrese de seguir una técnica aséptica durante todo el procedimiento.

Paso 1: Apertura del envase

- Abra el envase (figura 1). El contenido del envase es estéril.

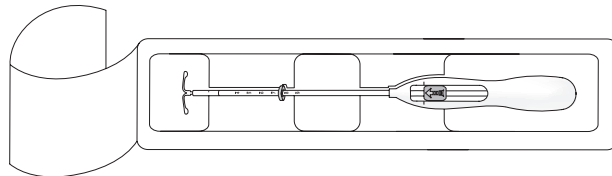


Figura 1. Apertura del envase de Mirena

- Con guantes estériles, levante el mango del introductor estéril y retírelo del envase estéril.

Paso 2: Carga de Mirena en el tubo de inserción

- Para cargar Mirena en el tubo de inserción, empuje el deslizador hacia adelante hasta donde sea posible en dirección de la flecha, de modo que el tubo de inserción se desplace sobre el cuerpo en T de Mirena (figura 2). Las puntas de los brazos se unirán para formar un extremo redondeado que sobresale apenas del tubo de inserción.

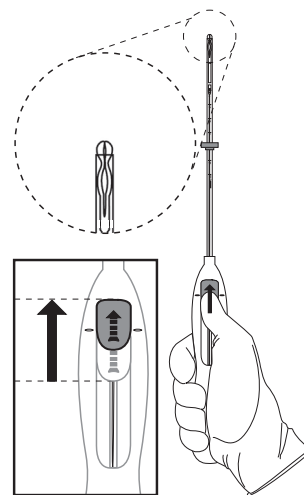


Figura 2. Desplazamiento del deslizador al máximo hasta el extremo delantero para cargar Mirena

- Mantenga la presión hacia adelante con el pulgar o el dedo índice puesto en el deslizador. NO desplace el deslizador hacia atrás en este momento, porque se podrían liberar los cordones de Mirena antes de tiempo. Si el deslizador se desliza por debajo de la marca, no se podrá volver a cargar Mirena.

Paso 3: Fijación del tope

- Mientras mantiene el deslizador en este extremo delantero, sitúe el borde superior del tope de modo que corresponda a la profundidad uterina (en centímetros) medida con el histerómetro (figura 3).

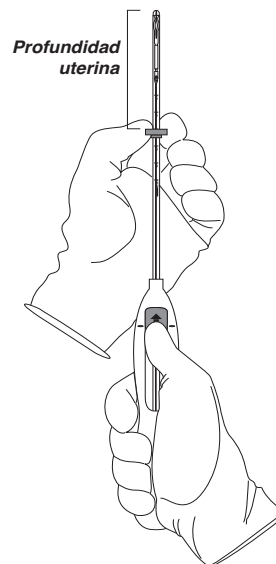


Figura 3. Fijación del tope

Paso 4: Con esto Mirena queda listo para su inserción

- Continúe manteniendo el deslizador en este extremo delantero. Haga avanzar el introductor por vía cervicouterina hasta que el tope esté a unos 1.5–2 cm de distancia del cuello uterino, luego deténgase (figura 4).

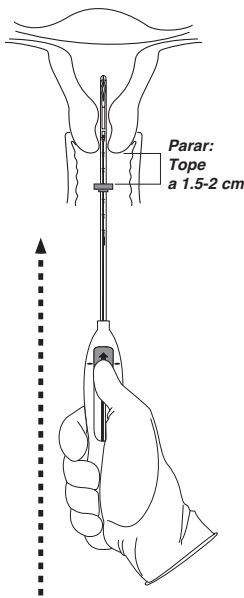


Figura 4. Avance del tubo de inserción hasta que el tope esté a entre 1.5 y 2 cm de distancia del cuello uterino

No avance el introductor a la fuerza. De ser necesario, dilate el conducto cervicouterino.

Paso 5: Despliegue de los brazos

- Mientras mantiene inmóvil el introductor, desplace el deslizador en retroceso hasta la marca para liberar los brazos de Mirena (figura 5). Espere 10 segundos hasta que los brazos horizontales se desplieguen por completo.

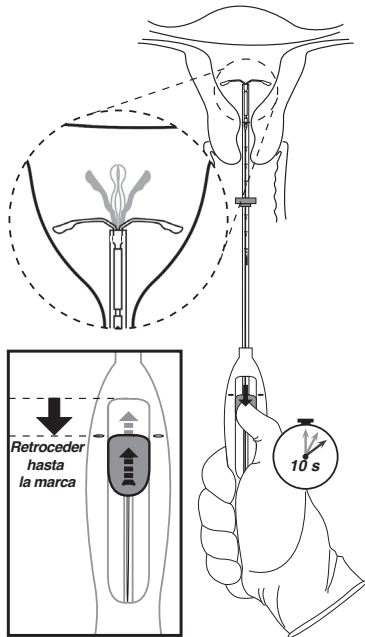


Figura 5. Desplazamiento del deslizador de vuelta hasta la marca para liberar y desplegar los brazos

Paso 6: Avance hasta la posición en el fondo uterino

- Haga avanzar el introductor suavemente hacia el fondo del útero hasta que el tope toque el cuello uterino. Si el fondo opone resistencia, no continúe avanzando. Mirena está ahora situado en el fondo uterino (figura 6). Es importante situar Mirena en la posición correcta del fondo uterino para evitar su expulsión.

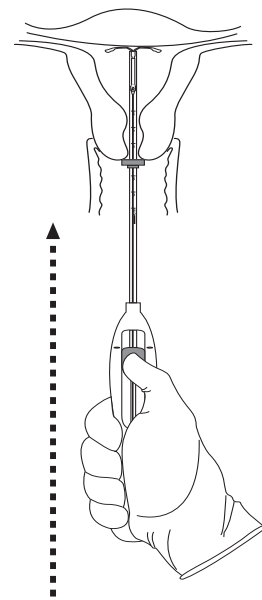


Figura 6. Desplazamiento de Mirena hasta su posición en el fondo uterino

Paso 7: Liberación de Mirena y extracción del introductor

- Mientras mantiene todo el introductor firmemente en su lugar, libere Mirena desplazando el deslizador en retroceso por todo el recorrido (figura 7).

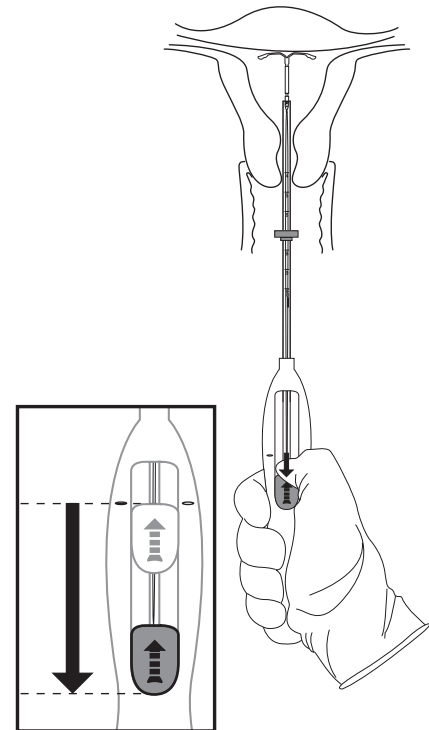


Figura 7. Desplazamiento del deslizador en retroceso por todo el recorrido para liberar Mirena del tubo de inserción

- Continúe manteniendo el deslizador en retroceso mientras extrae el introductor del útero lentamente y con cuidado.
- Con unas tijeras curvas afiladas, corte los cordones en sentido perpendicular, dejando una longitud visible de alrededor de 3 cm fuera del cuello uterino (si se cortan los cordones en sentido oblicuo, los extremos podrían quedar punzantes [figura 8]). Para evitar que Mirena se desplace de su posición, no aplique tensión ni tire de los cordones al cortarlos.

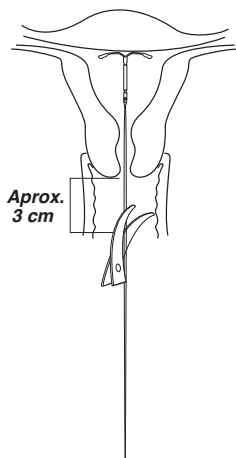


Figura 8. Corte de los cordones

Con esto finaliza la inserción de Mirena. Recete analgésicos, si corresponde. Conserve una copia del formulario de consentimiento con el número de lote como constancia.

Información importante que debe tenerse en cuenta durante o después de la inserción

- Si sospecha que Mirena no está en la posición correcta, verifique la colocación (por ejemplo, mediante una ecografía transvaginal). Si Mirena no está situado completamente en el interior del útero, extráigalo. No se debe volver a utilizar un sistema Mirena que haya sido extraído.
- Si hay alguna preocupación clínica, o si la paciente sangra o tiene dolor intenso durante o después de la inserción, se deben tomar inmediatamente medidas apropiadas (tales como un reconocimiento físico y una ecografía) para excluir la posibilidad de una perforación.

2.2 Seguimiento de las pacientes

- Reexamine y evalúe a las pacientes entre 4 y 6 semanas después de la inserción y, de allí en adelante, una vez al año o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

2.3 Extracción de Mirena

Momento de la extracción

- No se debe dejar Mirena en el útero después de transcurridos 5 años.
- Si no se desea un embarazo y la mujer sigue menstruando regularmente, la extracción debe llevarse a cabo durante la menstruación. Si la extracción se realiza en otros momentos durante el ciclo, considere recomendar un nuevo método anticonceptivo que deberá iniciarse una semana antes de la extracción. Si la extracción se realiza en otros momentos durante el ciclo y la mujer tiene relaciones sexuales la semana anterior a la extracción, existe el riesgo de que se produzca un embarazo. [*Consulte Posología y administración (2.4)*].

Utensilios para la extracción

Preparación

- Guantes
- Espéculo

Procedimiento

- Pinzas estériles

Procedimiento de extracción

- Para extraer Mirena, aplique tracción suave en los cordones mediante unas pinzas (figura 9).

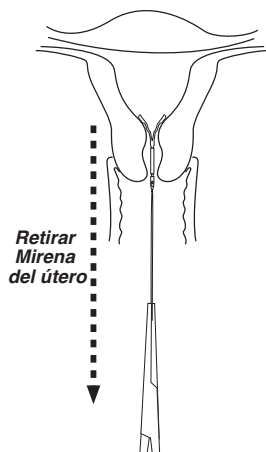


Figura 9. Extracción de Mirena

- Si no se ven los cordones, determine la posición de Mirena por medio de una ecografía [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

- Si en el examen ecográfico se observa que Mirena se encuentra dentro de la cavidad uterina, extráigalo con unas pinzas angostas, como las de cocodrilo. Puede que este procedimiento requiera la dilatación del conducto cervicouterino. Después de la extracción de Mirena, examine el sistema para comprobar que esté intacto.
- La extracción podría ocasionar cierto dolor y/o sangrado, o reacciones vasovagales (por ejemplo, síncope, o convulsiones en una paciente epiléptica).

2.4 Continuación de la anticoncepción después de la extracción

- Si la mujer no desea un embarazo y quiere continuar utilizando Mirena, puede insertársele un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción en cualquier momento del ciclo.
- Si una paciente con ciclos regulares desea comenzar a utilizar un método anticonceptivo diferente, coordine el momento de la extracción con el inicio del nuevo método para asegurar la continuidad de la anticoncepción. Se puede extraer Mirena durante los primeros 7 días del ciclo menstrual e iniciar el nuevo método inmediatamente después, o bien iniciar el nuevo método al menos 7 días antes de la extracción de Mirena si esta se realiza en otros momentos durante el ciclo.
- Si una paciente con ciclos irregulares o amenorrea desea comenzar a utilizar un método anticonceptivo diferente, deberá iniciarlo al menos 7 días antes de la extracción.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Mirena es un SIU de liberación de LNG compuesto de una estructura de polietileno con forma de T y un reservorio de esteroides que contiene un total de 52 mg de LNG.

4 CONTRAINDICACIONES

El uso de Mirena está contraindicado en presencia de una o más de las siguientes situaciones:

- Certeza o sospecha de embarazo; no puede emplearse como método anticonceptivo poscoital [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Anomalía uterina congénita o adquirida, como fibroma, que distorsione la cavidad uterina
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o previa, a menos que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Endometritis posparto o aborto infectado en los últimos 3 meses
- Certeza o sospecha de neoplasia uterina o cervicouterina
- Certeza o sospecha de cáncer de mama u otro cáncer sensible a los progestágenos, en la actualidad o en el pasado
- Hemorragia uterina idiopática
- Cervicitis o vaginitis agudas sin tratamiento, incluidas la vaginosis bacteriana u otras infecciones de las vías genitales inferiores, hasta que la infección esté controlada
- Hepatopatía aguda o tumor hepático (benigno o maligno)
- Afecciones asociadas a una mayor propensión a las infecciones pélvicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Dispositivo intrauterino (DIU) insertado anteriormente que no ha sido extraído (4)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Embarazo ectópico

En los casos de mujeres que queden embarazadas mientras tengan colocado Mirena debe evaluarse si el embarazo es ectópico, ya que las probabilidades de embarazo ectópico se incrementan con el uso de Mirena. Hasta la mitad de los embarazos que se producen con Mirena implantado probablemente sean ectópicos. Considere también la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte inferior del abdomen, especialmente en asociación con la ausencia de menstruaciones o si una mujer amenorreica comienza a sangrar.

La incidencia de embarazos ectópicos en los ensayos clínicos con Mirena, que excluyeron a mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, fue aproximadamente del 0.1% por año. Se desconoce el riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tengan antecedentes de embarazo ectópico y usen Mirena. Las mujeres que hayan tenido un embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica corren un mayor riesgo de embarazo ectópico. El embarazo ectópico puede ocasionar la pérdida de la fertilidad.

5.2 Embarazo intrauterino

En caso de embarazo con Mirena debe extraerse el sistema, ya que la permanencia de Mirena en su sitio podría aumentar el riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro. La extracción de Mirena o el sondaje del útero también pueden dar lugar a un aborto espontáneo. En caso de embarazo intrauterino con Mirena, deben tenerse en cuenta las siguientes situaciones:

Aborto séptico

En las pacientes que queden embarazadas mientras tengan implantado un DIU, puede producirse un aborto séptico con septicemia, choque séptico y muerte.

Continuación del embarazo

Si una mujer queda embarazada mientras tenga implantado Mirena y no es posible extraerle el sistema, o si la mujer opta por dejarlo implantado, se le debe advertir que la permanencia de Mirena incrementa el riesgo de aborto, septicemia y prematuridad del trabajo de parto o el parto. Debe realizarse un seguimiento riguroso del embarazo e indicarse a la paciente que notifique inmediatamente cualquier síntoma que sugiera la presencia de complicaciones del embarazo.

Efectos a largo plazo y anomalías congénitas

Se desconocen los efectos a largo plazo en la descendencia de madres que continuaron su embarazo con Mirena implantado. Con poca frecuencia se han producido anomalías congénitas en nacidos vivos. No se ha observado una tendencia clara hacia anomalías específicas. Dada la exposición local del feto al LNG, no puede excluirse por completo la posibilidad de teratogenia luego de

la exposición a Mirena. Algunos datos observacionales respaldan un pequeño aumento del riesgo de masculinización de los genitales externos en los fetos de sexo femenino luego de la exposición a progestágenos en dosis mayores de las que se utilizan actualmente en los anticonceptivos orales. Se desconoce si estos datos son aplicables a Mirena.

5.3 Septicemia

Luego de la inserción de Mirena se han notificado casos de infección grave o septicemia, incluso por estreptococos del grupo A (EGA). En algunos casos se produjo dolor intenso unas horas después de haberse realizado la inserción, seguido de septicemia en cuestión de días. Debido a que la muerte a causa de EGA es más probable si se retrasa el tratamiento, es importante estar pendiente de estas infecciones, que son poco frecuentes pero graves. Es fundamental aplicar una técnica aséptica durante la inserción de Mirena, a fin de reducir al mínimo las infecciones graves como EGA.

5.4 Infección pélvica

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

Mirena está contraindicado si existe certeza o sospecha de EIP, o en mujeres con antecedentes de EIP, salvo que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Los DIU se han asociado a un mayor riesgo de EIP, más probablemente debido al ingreso de organismos en el útero durante la inserción. En ensayos clínicos, el total combinado de infecciones de las vías genitales superiores en usuarias de Mirena fue del 3.5%. Más específicamente, se notificó endometritis en el 2.1%, EIP en el 0.6% y todas las demás infecciones de las vías genitales superiores en $\leq 0.5\%$ de las mujeres en general. Estas infecciones se produjeron con más frecuencia durante el primer año. En un estudio clínico con otros DIU¹ y un estudio clínico con un DIU similar a Mirena, la tasa máxima se produjo durante el primer mes después de la inserción. Examine con prontitud a las usuarias que refieran dolor pélvico o en la región inferior del abdomen, flujo maloliente, sangrado de causa desconocida, fiebre y lesiones o llagas genitales. Extraiga Mirena en los casos recurrentes de endometritis o EIP, o si hay una infección pélvica aguda que sea grave o no responda al tratamiento.

Mujeres con mayor riesgo de EIP

La EIP suele estar asociada a una infección de transmisión sexual, y Mirena no protege contra este tipo de infecciones. El riesgo de EIP es mayor para las mujeres que tienen múltiples parejas sexuales, y también para las mujeres cuyas parejas sexuales a su vez tienen múltiples parejas sexuales. Las mujeres que han tenido EIP corren un mayor riesgo de recurrencia o reinfección. En particular, se debe determinar si la mujer tiene un mayor riesgo de infección (por ejemplo, leucemia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida], abuso de drogas i.v.).

EIP asintomática

La EIP puede ser asintomática y aun así provocar daño tubárico y secuelas.

Tratamiento de la EIP

Luego de un diagnóstico de EIP o si se sospecha su existencia, se deben obtener muestras bacteriológicas y se debe iniciar prontamente un tratamiento antibiótico. Por lo general, es adecuado extraer Mirena después del inicio del tratamiento antibiótico. Las pautas sobre el tratamiento de EIP están disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control, CDC) de Atlanta, Georgia.

Actinomicosis

El uso de DIU se ha asociado a actinomicosis. En las mujeres sintomáticas, debe extraerse Mirena y administrarse un tratamiento antibiótico. Ya que se desconoce la importancia de la presencia de organismos del tipo actinomicetos en los frotis de Papanicolau en una usuaria de DIU asintomática, este hallazgo en sí no siempre requiere la extracción de Mirena ni la administración de tratamiento. Siempre que sea posible, confirme el diagnóstico mediante un frotis de Papanicolau con cultivos.

5.5 Sangrado irregular y amenorrea

Mirena puede alterar las características de la menstruación y provocar oligometrorragia, sangrado irregular, menorragia, oligomenorrea y amenorrea. Durante los primeros 3 a 6 meses de uso de Mirena, la cantidad de días de sangrado y de oligometrorragia puede aumentar y las menstruaciones pueden volverse irregulares. Posteriormente, por lo general disminuye la cantidad de días de sangrado y oligometrorragia, aunque podrían continuar las irregularidades del sangrado. Si aparecen irregularidades de sangrado durante el uso prolongado, deben implementarse las medidas de diagnóstico correspondientes para descartar la posibilidad de una afección endometrial.

Al cabo de un año, cerca del 20% de las usuarias de Mirena presentan amenorrea. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo si la menstruación no se presenta en un plazo de 6 semanas del inicio de la menstruación anterior. Una vez que se haya excluido la posibilidad de un embarazo, por lo general no es necesario repetir pruebas de embarazo en las mujeres amenorreicas, a menos que se considere indicado, por ejemplo, a causa de otros signos de embarazo o dolor pélvico [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].

En la mayoría de las mujeres con menorragia, la cantidad de días de sangrado y oligometrorragia también puede aumentar durante los meses iniciales de tratamiento, pero suele disminuir con la continuación del uso; el volumen de sangre perdida por ciclo se vuelve progresivamente menor [consulte *Estudios clínicos (14.2)*].

5.6 Perforación

Puede producirse una perforación (total o parcial, incluso la penetración/incrustación de Mirena en la pared uterina o el cuello uterino) con mayor frecuencia durante la inserción; sin embargo, es posible que no se detecte una perforación sino hasta que haya transcurrido cierto tiempo. La perforación puede reducir la eficacia anticonceptiva y dar lugar a un embarazo. La incidencia de perforaciones durante los ensayos clínicos (que excluyeron a mujeres en período de lactancia) fue $< 0.1\%$.

Si se produce una perforación, debe localizarse y extraerse Mirena. Es posible que se requiera una intervención quirúrgica. La demora en la detección o en

la extracción de Mirena en caso de perforación puede provocar la migración fuera de la cavidad uterina, adherencias, peritonitis, perforaciones intestinales, obstrucción intestinal, abscesos y erosión de vísceras adyacentes.

El riesgo de perforación puede aumentar si se inserta Mirena si el útero está en retroversión fija o no ha involucionado totalmente. Luego de un parto o un aborto en el segundo trimestre, se debe posponer la inserción de Mirena un mínimo de seis semanas o hasta que se complete la involución.

En un estudio de seguridad a gran escala posterior a la comercialización efectuado en Europa durante un período de observación de 1 año, se informó que la lactancia al momento de la inserción de un DIU/SIU estuvo asociada a un aumento del riesgo de perforación. En el caso de las usuarias de Mirena, se informó una incidencia de perforación uterina de 6.3 de cada 1,000 inserciones para mujeres en período de lactancia, en comparación con 1.0 de cada 1,000 inserciones para mujeres que no estaban en período de lactancia.

5.7 Expulsión

Puede producirse una expulsión parcial o total de Mirena, con la consiguiente pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión puede estar asociada a síntomas de sangrado o dolor, o bien puede ser asintomática y pasar inadvertida. Es habitual que Mirena disminuya el sangrado menstrual con el transcurso del tiempo; por lo tanto, un aumento del sangrado menstrual puede ser un indicador de expulsión. El riesgo de expulsión puede incrementarse cuando el útero no ha involucionado totalmente. En ensayos clínicos, se comunicó una tasa de expulsión del 4.5% a lo largo de los 5 años de duración del estudio.

Luego de un parto o un aborto en el segundo trimestre, la inserción de Mirena debe retrasarse un mínimo de 6 semanas o hasta que la involución uterina se complete. En caso de expulsión parcial, se debe extraer Mirena. Si se ha producido una expulsión, Mirena puede reemplazarse durante los 7 días siguientes al inicio de la menstruación, después de descartar la posibilidad de un embarazo.

5.8 Quistes ováricos

Dado que la eficacia anticonceptiva de Mirena se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, es habitual que se produzcan ciclos ovulatorios con ruptura folicular en las mujeres de edad fértil que utilizan Mirena. A veces, la atresia folicular se retrasa y el folículo podría seguir aumentando de tamaño. Se han notificado casos de quistes ováricos en cerca del 8% de las mujeres que usan Mirena. La mayoría de estos quistes son asintomáticos, aunque algunos pueden presentarse con dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen de forma espontánea durante un período de observación de 2 a 3 meses. Evalúe los quistes ováricos persistentes. Generalmente no se requiere una intervención quirúrgica.

5.9 Cáncer de mama

Las mujeres que han tenido o tienen actualmente cáncer de mama, o que se sospecha que lo tienen, no deben recibir anticonceptivos hormonales ya que algunos cánceres de mama son sensibles a las hormonas [consulte *Contraindicaciones (4)*].

Se han recibido notificaciones espontáneas de cáncer de mama durante la experiencia posterior a la comercialización con Mirena. Los estudios observacionales del riesgo de cáncer de mama en asociación a un SIU de liberación de LNG no aportan pruebas definitivas de que exista un mayor riesgo.

5.10 Consideraciones clínicas sobre el uso y la extracción

Emplee Mirena con precaución luego de una evaluación cuidadosa si existe alguna de las afecciones mencionadas a continuación; si surge alguna de ellas durante el uso, considere extraer el sistema:

- Coagulopatía o uso de anticoagulantes
- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas indicativos de isquemia cerebral transitoria
- Dolor de cabeza extremadamente intenso
- Aumento marcado de la presión arterial
- Enfermedad arterial grave, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Además, considere la posibilidad de extraer Mirena si surge alguna de las siguientes afecciones durante el uso [consulte *Contraindicaciones (4)*]:

- Neoplasia maligna en el útero o el cuello uterino
- Ictericia

Si los cordones no están visibles o si se han acortado significativamente, es posible que se hayan roto o retraído hacia el interior del conducto cervicouterino o del útero. Considere la posibilidad de que el sistema se haya desplazado de su posición (por ejemplo, expulsión o perforación del útero) [consulte *Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)*]. Excluya la posibilidad de un embarazo y verifique la localización de Mirena, por ejemplo, mediante una ecografía, radiografía o exploración cuidadosa del conducto cervicouterino con un instrumento adecuado. Si Mirena se desplaza de su posición, extráigalo. Puede insertarse un nuevo Mirena en ese momento o durante la siguiente menstruación, si existe la certeza de que no se ha producido la concepción. Si Mirena está colocado y no hay indicios de perforación, no se requiere ninguna intervención.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves o importantes por otras razones se analizan en otras partes del prospecto:

- Embarazo ectópico [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Embarazo intrauterino [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Septicemia por estreptococos del grupo A (EGA) [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Enfermedad inflamatoria pélvica [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Alteraciones de las características del sangrado [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Perforación [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Expulsión [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Quistes ováricos [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos suministrados reflejan la experiencia del uso de Mirena en estudios adecuados y bien controlados así como en los estudios de respaldo y no controlados sobre anticoncepción y menorragia (n = 5,091). Los datos abarcan más de 12,101 años-mujer de exposición, primordialmente en los estudios sobre anticoncepción (11,761 años-mujer). Las frecuencias de reacciones medicamentosas adversas notificadas representan incidencias sin procesar.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10% de las usuarias) son alteraciones de los patrones de sangrado menstrual, por ejemplo: sangrado uterino no programado (31.9%), disminución del sangrado uterino programado (23.4%), aumento del sangrado uterino programado (11.9%) y sangrado en las vías genitales femeninas (3.5%); dolor abdominal/pélvico (22.6%); amenorrea (18.4%); dolor de cabeza/migraña (16.3%); flujo genital (14.9%), y vulvovaginitis (10.5%). En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas notificadas en ≥ 5% de las usuarias.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en ≥ 5% en los ensayos clínicos de Mirena

Categoría de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas	% (N = 5,091)
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	alteración del patrón de sangrado menstrual, por ejemplo:	
	sangrado uterino no programado	31.9
	disminución del sangrado uterino	23.4
	aumento del sangrado uterino programado	11.9
	sangrado en las vías genitales femeninas	3.5
	amenorrea	18.4
	flujo genital	14.9
	vulvovaginitis	10.5
	mastalgia	8.5
	quiste ovárico benigno y complicaciones asociadas	7.5
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal/pélvico	22.6
	dolor abdominal/pélvico	22.6
Trastornos del sistema nervioso	cefalea/migraña	16.3
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dorsalgia	7.9
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	acné	6.8
Trastornos psiquiátricos	depresión/estado de ánimo depresivo	6.4

Otras reacciones adversas que afectaron a < 5% de los sujetos fueron alopecia, expulsión parcial o total del dispositivo, hirsutismo, náuseas y EIP/endometritis.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso de Mirena posterior a su aprobación se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trombosis arteriales y tromboembolias venosas, incluidos casos de émbolos pulmonares, trombosis de venas profundas y accidente cerebrovascular
- Rotura del dispositivo
- Hipersensibilidad (p. ej., erupción cutánea, urticaria y angioedema)
- Aumento de la presión arterial

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Mirena. Los fármacos o los productos a base de hierbas inductores de enzimas como la CYP3A4, que metabolizan los progestágenos, pueden reducir las concentraciones séricas de los progestágenos.

Algunos fármacos o productos a base de hierbas que pueden disminuir la concentración sérica de LNG son:

- Barbitúricos
- Bosentan
- Carbamazepina
- Efavirenz
- Felbamato
- Griseofulvina
- Nevirapina
- Oxcarbazepina
- Fenitoína
- Rifabutina
- Rifampicina
- Hierba de San Juan
- Topiramato

Se han observado cambios considerables (aumento o disminución) de las concentraciones séricas de los progestágenos en algunos casos de coadministración con inhibidores de la proteasa del VIH o con inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Los inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol o ketoconazol pueden incrementar los niveles plasmáticos de las hormonas.

Consulte la etiqueta de todos los fármacos utilizados simultáneamente para obtener más información sobre las interacciones con Mirena o las posibles alteraciones enzimáticas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Está contraindicado el uso de Mirena cuando hay certeza o sospecha de embarazo. Muchos estudios han determinado que el uso a largo plazo de dosis anticonceptivas de progestágenos orales no produce efectos perjudiciales en el desarrollo fetal. En los pocos estudios realizados sobre el crecimiento y desarrollo de lactantes en presencia de pastillas que contienen solo progestágenos no se han demostrado efectos adversos significativos. [Consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)].

8.3 Madres lactantes

En general, no se ha observado que los anticonceptivos que contienen solo progestágenos produzcan efectos adversos en la lactancia ni en la salud, el crecimiento o el desarrollo de lactantes. Se han notificado casos aislados posteriores a la comercialización que señalan una disminución en la producción de leche. Se ha observado que los progestágenos pasan en pequeñas cantidades a la leche de las madres lactantes que utilizaron Mirena, lo que produce concentraciones detectables de esteroides en el suero de lactantes. [Consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de Mirena en mujeres de edad de procrear. Se prevé que la eficacia en las mujeres pospuberales menores de 18 años sea la misma que en las usuarias de 18 años en adelante. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia.

8.5 Uso geriátrico

Mirena no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años y su uso en esta población no está aprobado.

8.6 Disfunción hepática

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de hepatopatías en el comportamiento farmacocinético del LNG liberado por Mirena [consulte Contraindicaciones (4)].

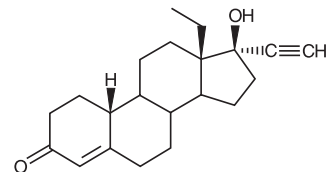
8.7 Disfunción renal

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de nefropatías en el comportamiento farmacocinético del LNG liberado por Mirena.

11 DESCRIPCIÓN

Mirena (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel) contiene 52 mg del progestágeno LNG, y está diseñado para liberar LNG a una tasa inicial de unos 20 mcg/día.

Levonorgestrel USP, (-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona, el principio activo de Mirena, tiene un peso molecular de 312.4, la fórmula molecular C₂₁H₂₈O₂ y la siguiente fórmula estructural:



11.1 Mirena

Mirena se compone de una estructura de polietileno con forma de T (cuerpo en T) y un reservorio de esteroides (núcleo de elastómero y hormona) que rodea el eje vertical. El reservorio consiste en un cilindro blanco o blanquecino elaborado con una mezcla de levonorgestrel y silicona (polidimetilsiloxano) que contiene un total de 52 mg de levonorgestrel. El reservorio está recubierto por una membrana de silicona semiofopa (polidimetilsiloxano). El cuerpo en T mide 32 mm tanto en la dirección horizontal como en la vertical. El polietileno del cuerpo en T se prepara con sulfato de bario, que lo hace radiopaco. Hay un cordón de extracción hecho de monofilamento de polietileno marrón unido a un bucle en el extremo del eje vertical del cuerpo en T. El polietileno del cordón de extracción contiene óxido de hierro como colorante (figura 10).

Los componentes de Mirena, incluido su envase, no están fabricados con goma de látex natural.

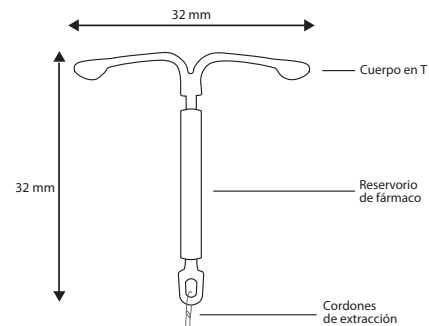


Figura 10. Mirena

11.2 Introdutor

Mirena se envasa en condiciones estériles dentro de un introdutor. El introdutor (figura 11), que se emplea para la inserción de Mirena en la cavidad uterina, consiste en un cuerpo bilateral simétrico y un deslizador que están integrados con un tope, una traba, un tubo de inserción precurvado y un émbolo. El diámetro externo del tubo de inserción es de 4.4 mm. El eje vertical de Mirena se carga en el tubo de inserción en la punta del introdutor. Los brazos están prealineados en posición horizontal. Los cordones de extracción están incluidos dentro del tubo de inserción y del mango. Una vez que se coloca Mirena, se desecha el introdutor.

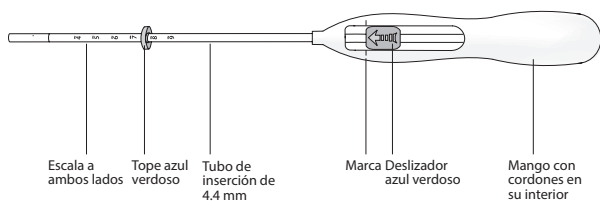


Figura 11: Diagrama del introductor

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo local por el cual la liberación continua de LNG aumenta la eficacia anticonceptiva de Mirena no se ha demostrado de manera concluyente. Los estudios de Mirena y de prototipos similares de SIU de LNG han sugerido varios mecanismos que evitan el embarazo: espesamiento del moco cervicouterino que impide el paso de los espermatozoides hacia el útero, inhibición de la capacitación o supervivencia espermáticas y alteración del endometrio.

12.2 Farmacodinámica

Mirena tiene principalmente efectos progestágenos locales en la cavidad uterina. Las altas concentraciones locales de LNG² provocan cambios morfológicos como pseudodecidualización estromal, atrofia glandular, infiltración leucocítica y disminución de la mitosis glandular y estromal.

En algunas usuarias de Mirena se inhibe la ovulación. En un estudio de 1 año de duración, cerca del 45% de los ciclos menstruales fueron ovulatorios; en otro estudio 4 años después, el 75% de los ciclos fueron ovulatorios.

12.3 Farmacocinética

Absorción

El sistema de administración intrauterina Mirena libera dosis bajas de LNG en la cavidad uterina. La tasa inicial de liberación es de aproximadamente 20 mcg/día durante los 3 primeros meses evaluados (días 0 a 90), y se reduce a alrededor de 18 mcg/día después de 1 año. Posteriormente, la tasa disminuye progresivamente hasta alrededor de 10 mcg/día al cabo de 5 años.

Varias semanas después de la inserción de Mirena se observa una concentración sérica estable (sin picos ni valles) de LNG de 150–200 pg/ml. Las concentraciones de LNG tras el uso a largo plazo durante 12, 24 y 60 meses fueron 180 ± 66 pg/ml, 192 ± 140 pg/ml y 159 ± 59 pg/ml, respectivamente.

Distribución

Se ha notificado que el volumen aparente de distribución de LNG es de alrededor de 1.8 l/kg. El LNG está unido a proteínas en un 97.5 a 99%, principalmente a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y, en menor medida, a la albúmina sérica.

Metabolismo

Luego de su absorción, el LNG se conjuga en la posición 17β-OH para formar conjugados sulfato y, en menor medida, conjugados glucurónido en suero. También están presentes en el suero cantidades considerables de 3α, 5β-tetrahydrolevonorgestrel conjugado y no conjugado, junto con cantidades mucho menores de 3α, 5α-tetrahydrolevonorgestrel y 16β-hidroxi-levonorgestrel. El LNG y sus metabolitos de fase I se excretan principalmente en forma de conjugados glucurónido. Las tasas de aclaramiento metabólico pueden diferir en varios múltiplos entre una persona y otra, lo cual podría explicar en parte las amplias variaciones individuales en las concentraciones de LNG observadas en las mujeres que utilizan anticonceptivos que contienen LNG. Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo oxidativo del LNG es catalizado por las enzimas CYP, especialmente la CYP3A4.

Excreción

Alrededor del 45% del LNG y de sus metabolitos se excreta en la orina y alrededor del 32% se excreta en las heces, principalmente en forma de conjugados glucurónido. La semivida de eliminación del LNG después de la administración de dosis orales diarias es de unas 17 horas.

Poblaciones específicas

Pediátrica: Se han establecido la seguridad y la eficacia de Mirena en mujeres de edad de procrear. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia.

Geriátrica: Mirena no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años, y su uso en esta población no está aprobado actualmente.

Raza: No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la raza en la farmacocinética de Mirena.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de hepatopatías en la farmacocinética de Mirena.

Disfunción renal: No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de nefropatías en la farmacocinética de Mirena.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Mirena [consulte Interacciones medicamentosas (7)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénia, mutagenia, afectación de la fertilidad

[Consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos clínicos sobre anticoncepción

La seguridad y eficacia de Mirena se estudiaron en dos grandes ensayos clínicos llevados a cabo en Finlandia y en Suecia. En centros de estudio que contaban con consentimientos informados y datos verificables, 1,169 mujeres de 18 a 35 años de edad en el momento de inscribirse usaron Mirena durante un máximo de 5 años, lo que sumó un total de 45,000 meses-mujer de exposición. Las mujeres habían estado embarazadas previamente; no tenían antecedentes de embarazo ectópico ni antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica

en los 12 meses anteriores; eran principalmente de raza blanca, y más del 70% había usado DIU (dispositivos intrauterinos) previamente. Las tasas comunicadas de embarazos en un período de 12 meses fueron menores o iguales a 0.2 por 100 mujeres (0.2%); la tasa acumulativa de embarazos en un período de 5 años fue de alrededor del 0.7 por 100 mujeres (0.7%).

Alrededor del 80% de las mujeres que deseaban quedar embarazadas concibieron dentro de los 12 meses posteriores a la extracción de Mirena.

14.2 Ensayo clínico sobre menorragia

Se estudió la eficacia de Mirena en el tratamiento de menorragia en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con fármaco activo y de grupos paralelos en el que se comparó Mirena (n = 79) con un tratamiento aprobado: acetato de medroxiprogesterona (MPA) (n = 81), a lo largo de 6 ciclos. Los sujetos eran mujeres sanas en edad de procrear, sin contraindicaciones para los productos farmacéuticos y con menorragia confirmada (pérdida de sangre menstrual [PSM] ≥ 80 ml) determinada mediante el método de hematina alcalina. Se excluyó a mujeres con trastornos orgánicos o sistémicos capaces de causar hemorragia uterina profusa (salvo en el caso de fibromas pequeños, con un volumen total no mayor de 5 ml). El tratamiento con Mirena mostró una mayor reducción estadísticamente significativa de la PSM (figura 12) y una mayor cantidad estadísticamente significativa de sujetos que tuvieron un tratamiento eficaz (figura 13). El tratamiento eficaz se definió como la proporción de sujetos con (1) PSM < 80 ml al final del estudio y (2) una disminución ≥ 50% en la PSM entre el valor basal y el final del estudio.

Figura 12. Mediana de la pérdida de sangre menstrual (PSM) por tiempo y tratamiento

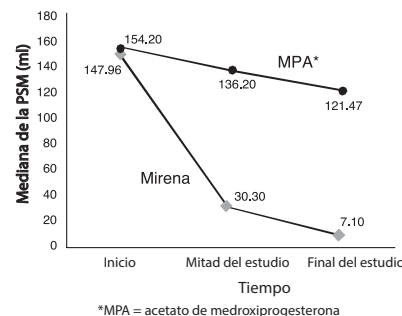
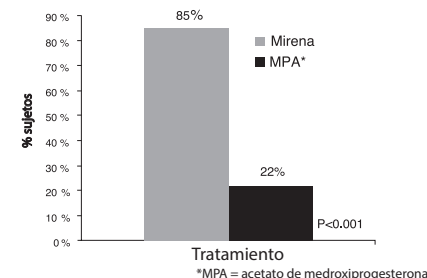


Figura 13. Proporción de sujetos que tuvieron un tratamiento eficaz



15 REFERENCIAS

¹Farley T M M, Rosenberg M J, Rowe P J, Chen J, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785-788.

²Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of LNG in women using a LNG-releasing IUD. *Clinical Endocrinol* 1982;17:529-536.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Mirena (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel), que contiene un total de 52 mg de LNG, se presenta en una caja con una unidad estéril. NDC: 50419-423-01.

Mirena se suministra en condiciones de esterilidad. Mirena está esterilizado con óxido de etileno. No debe volver a esterilizarse. Para un solo uso. No use el producto si el envase interno está dañado o abierto. La inserción debe efectuarse antes de que transcurra el mes indicado en la etiqueta.

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 y 30 °C (59–86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

Recomiéndele a la paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Información para la paciente).

- **Infecciones de transmisión sexual:** Debe indicarse a la paciente que este producto no protege contra la infección por el VIH (sida) ni contra otras infecciones de transmisión sexual (ITS).
- **Riesgo de embarazo ectópico:** Informe a la paciente acerca del riesgo de embarazo ectópico, incluida la pérdida de la fertilidad. Enséñele a reconocer los síntomas del embarazo ectópico y dígame que debe notificarlos sin demora a su proveedor de atención médica. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- **Embarazo o sospecha de embarazo:** Debe aconsejarse a la paciente que informe a su proveedor de atención médica si ella determina o sospecha que está embarazada mientras usa Mirena.
- **Infección pélvica:** Informe a la paciente acerca de la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), y dígame que la EIP puede ocasionar un daño tubárico capaz de provocar un embarazo ectópico o infertilidad, o que, con poca frecuencia, puede requerir una histerectomía o incluso

causar la muerte. Enseñe a la paciente a reconocer los síntomas de la EIP y dígame que debe notificarlos sin demora a su proveedor de atención médica. Entre estos síntomas se encuentran: desarrollo de trastornos menstruales (sangrado prolongado o profuso); flujo vaginal inusual; sensibilidad o dolor abdominal o pélvico; dispareunia; escalofríos, y fiebre. [Consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

- **Sangrado irregular y amenorrea:** Informe a la paciente de que puede presentar sangrado irregular o prolongado, oligometrorragia y/o cólicos durante las primeras semanas después de la inserción. Si sus síntomas continúan o se intensifican, la paciente debe notificárselos a su proveedor de atención médica. [Consulte Advertencias y precauciones (5.5)].
- **Perforación y expulsión:** Informe a la paciente que el SIU puede ser expulsado del útero o perforar el útero e indíquele cómo puede verificar que los cordones aún sobresalgan del cuello uterino. Advértale que no debe tirar de ellos, porque eso desplazaría Mirena. Infórmele de que no contará con protección anticonceptiva si Mirena se desplaza o se expulsa. [Consulte Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)].
- **Aspectos clínicos sobre el uso y la extracción:** Indique a la paciente que se comunique con su proveedor de atención médica si presenta alguna de las siguientes situaciones:
 - Accidente cerebrovascular o ataque cardíaco
 - Dolores de cabeza muy intensos o migrañas
 - Fiebre de causa desconocida
 - Amarillo de la piel o los blancos de los ojos, ya que esto puede ser indicio de problemas hepáticos graves
 - Certeza o sospecha de embarazo
 - Dolor pélvico o durante las relaciones sexuales
 - Seroconversión VIH positiva, en ella misma o en su pareja
 - Posible exposición a infecciones de transmisión sexual (ITS)
 - Flujo vaginal inusual o llagas genitales
 - Sangrado vaginal excesivo o sangrado que se prolonga por mucho tiempo, o ausencia de una menstruación
 - Imposibilidad de sentir al tacto los cordones de Mirena
- Llène la tarjeta de recordatorios de seguimientos y entréguesela a la paciente.

Prospecto para pacientes aprobado por la FDA

Información para las pacientes

Mirena®

(sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel)

Mirena no protege contra la infección por el VIH (sida) ni contra otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Lea atentamente esta Información para pacientes antes de decidir si Mirena es adecuado para usted. Esta información no reemplaza la consulta con su ginecólogo u otro proveedor de atención médica que se especialice en la salud femenina. Si tiene alguna pregunta acerca de Mirena, consulte con su proveedor de atención médica. Debe informarse también acerca de otros métodos anticonceptivos para que pueda elegir el que sea mejor para usted.

¿Qué es Mirena?

- Mirena es un sistema de liberación de hormonas que su proveedor de atención médica le introduce en el útero para prevenir el embarazo durante un máximo de 5 años.
- Mirena también puede reducir la pérdida de sangre menstrual en mujeres que tienen flujo menstrual profuso y también quieren usar un método anticonceptivo que se introduce en el útero para prevenir el embarazo.
- Su proveedor de atención médica puede extraerle Mirena en cualquier momento.
- Mirena se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

Mirena es un pequeño sistema de plástico flexible con forma de T que libera lentamente una hormona progestágeno denominada levonorgestrel, que se usa en muchas pastillas anticonceptivas. Dado que Mirena libera levonorgestrel en el útero, solo pequeñas cantidades de la hormona ingresan en su torrente sanguíneo. Mirena no contiene estrógenos.

Hay dos cordones delgados unidos al eje de Mirena. Los cordones son la única parte de Mirena que usted podrá sentir una vez que se le coloque Mirena en el útero; sin embargo, a diferencia del hilo de un tampón, los cordones no sobresalen del cuerpo.



Mirena es pequeño



y flexible

¿Qué sucede si necesito un anticonceptivo durante más de 5 años?

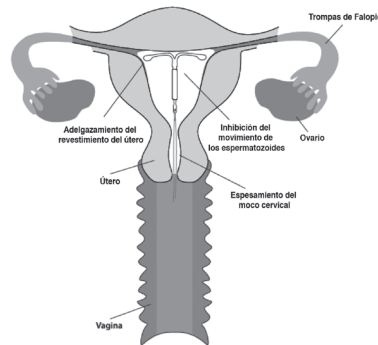
Mirena debe extraerse al cabo de 5 años. Su proveedor de atención médica puede colocarle un nuevo Mirena durante la misma consulta, si usted decide seguir usando Mirena.

¿Qué sucede si quiero dejar de usar Mirena?

Mirena está previsto para el uso a largo plazo; sin embargo, usted podrá dejar de usar Mirena en cualquier momento pidiéndole a su proveedor de atención médica que se lo extraiga. Existe la posibilidad de que usted quede embarazada en cuanto le extraigan Mirena, por lo que debe emplear otro método anticonceptivo si desea evitar el embarazo.

¿Qué sucede si cambio de opinión sobre la anticoncepción y deseo quedar embarazada en menos de 5 años?

Su proveedor de atención médica puede extraerle Mirena en cualquier momento. Usted podría quedar embarazada en cuanto le extraigan Mirena. Alrededor de 8 de cada 10 mujeres que desean quedar embarazadas concebirán en algún momento del primer año posterior a la extracción de Mirena.



¿Cómo actúa Mirena?

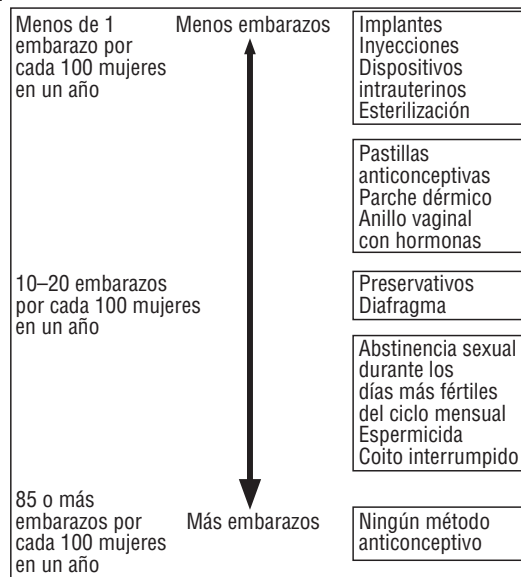
Mirena puede actuar de diversas maneras, tales como: espesa el moco cervical; inhibe la capacidad de movimiento de los espermatozoides; acorta la supervivencia de los espermatozoides, y adelgaza el revestimiento del útero. No se sabe con exactitud de qué manera actúan en conjunto estos factores para evitar el embarazo.

Mirena puede reducir su flujo menstrual porque adelgaza el revestimiento del útero.

¿Qué tan eficaz es Mirena como anticonceptivo?

El siguiente diagrama muestra las probabilidades de embarazo en las mujeres que usan diferentes métodos anticonceptivos. Cada recuadro del diagrama contiene una lista de métodos anticonceptivos que tienen una eficacia similar. Los métodos más eficaces están en la parte superior del diagrama. El recuadro que está en la parte inferior del diagrama muestra las probabilidades de embarazo en las mujeres que no usan anticonceptivos y que intentan quedar embarazadas.

Mirena, que es un dispositivo intrauterino (DIU), está en el recuadro superior del diagrama.



¿Qué tan eficaz es Mirena para reducir el sangrado menstrual profuso?

En el ensayo clínico realizado en mujeres con sangrado menstrual profuso que recibieron tratamiento con Mirena, casi 9 de 10 fueron tratadas eficazmente y sus pérdidas de sangre se redujeron en más de la mitad.

¿Quiénes podrían usar Mirena?

Quizás a usted le convenga elegir Mirena si:

- Quiere un método anticonceptivo a largo plazo asociado a una baja probabilidad de quedar embarazada (menos de 1 en 100)
- Quiere un método anticonceptivo que actúe de forma continua durante un máximo de 5 años
- Quiere un método anticonceptivo que sea reversible
- Quiere un método anticonceptivo que no necesite tomar a diario
- Ha tenido al menos un hijo
- Quiere un tratamiento para sus menstruaciones profundas y está dispuesta a usar un método anticonceptivo que se introduce dentro del útero
- Quiere un método anticonceptivo que no contenga estrógeno

¿Quiénes no deberían usar Mirena?

No use Mirena si usted:

- Está embarazada o podría estarlo; Mirena no puede emplearse como anticonceptivo de emergencia
- Ha tenido una infección pélvica grave denominada enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), salvo que haya tenido un embarazo normal después de que la infección se resolviera

- Tiene actualmente una infección pélvica sin tratar
- Ha tenido una infección pélvica grave en los últimos 3 meses después de un embarazo
- Puede contraer infecciones con facilidad. Por ejemplo, si:
 - Usted o su pareja tienen múltiples parejas sexuales
 - Tiene problemas del sistema inmunitario
 - Abusa de drogas por vía intravenosa
- Ha tenido o sospecha que podría tener cáncer de útero o de cuello uterino
- Tiene sangrado vaginal de causa desconocida
- Tiene enfermedad hepática o tumor en el hígado
- Tiene cáncer de mama o cualquier otro cáncer que sea sensible al progestágeno (una hormona femenina), en la actualidad o en el pasado
- Tiene un dispositivo intrauterino ya colocado en el útero
- Tiene una afección del útero que modifica la forma de la cavidad uterina, como tumores fibroides grandes
- Es alérgica a los componentes levonorgestrel, silicona, polietileno, sílice, sulfato de bario u óxido de hierro

Antes de que le coloquen Mirena, informe a su proveedor de atención médica si usted:

- Ha tenido un ataque cardíaco
- Ha tenido un accidente cerebrovascular
- Nació con una enfermedad cardíaca o tiene problemas de las válvulas cardíacas
- Tiene problemas de coagulación de la sangre o toma medicamentos que reducen la coagulación
- Tiene presión arterial alta
- Tuvo un bebé recientemente o está amamantando
- Tiene dolores de cabeza migrañosos muy intensos

¿Cómo se coloca Mirena?

Su proveedor de atención médica le implanta Mirena durante una cita en el consultorio.

Primero, su proveedor de atención médica le examinará la pelvis para determinar la posición exacta de su útero. Posteriormente, su proveedor de atención médica le limpiará la vagina y el cuello uterino con una solución antiséptica y deslizará hacia el interior del útero un tubo delgado de plástico que contiene Mirena. Luego, su proveedor de atención médica extraerá el tubo de plástico y le dejará Mirena dentro del útero. Su proveedor de atención médica cortará los cordones a una longitud adecuada. La colocación requiere tan solo unos minutos.

Puede que usted tenga dolor, sangrado o mareos durante y después de la colocación. Si sus síntomas no desaparecen dentro de los 30 minutos posteriores a la colocación, es posible que Mirena no haya sido colocado correctamente. Su proveedor de atención médica la examinará para determinar si es necesario extraer Mirena o reemplazarlo.

¿Debo verificar que Mirena esté en su lugar?

Sí, usted debe verificar que Mirena esté en la posición correcta sintiendo al tacto los cordones de extracción. Se recomienda que haga esta verificación una vez por mes. Su proveedor de atención médica debe informarle cómo verificar que Mirena esté en su lugar. Primero, lávese las manos con agua y jabón. Puede efectuar la verificación palpando con los dedos limpios la parte superior de la vagina hasta sentir los cordones de extracción. No tire de los cordones. Si percibe algo más que solo los cordones o si no los puede sentir, es posible que Mirena no esté en la posición correcta y no impida el embarazo. Use un método anticonceptivo auxiliar no hormonal (como preservativos y espermicida) y consulte con su proveedor de atención médica para verificar que Mirena siga colocado en la posición correcta.

¿Cuánto tiempo después de la colocación de Mirena debo acudir nuevamente a mi proveedor de atención médica?

Llame a su proveedor de atención médica si tiene preguntas o inquietudes (consulte “¿Cuándo debo llamar a mi proveedor de atención médica?”). De lo contrario, debe acudir a una cita de seguimiento con su proveedor de atención médica entre 4 y 6 semanas después de la colocación de Mirena, a fin de garantizar que Mirena esté en la posición correcta.

¿Puedo usar tampones con Mirena?

Sí, podrá usar tampones con Mirena.

¿Qué sucede si quedo embarazada mientras uso Mirena?

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si cree que está embarazada. Si queda embarazada mientras utiliza Mirena, es posible que tenga un embarazo ectópico. Esto significa que el embarazo se desarrolla fuera del útero. El sangrado vaginal inusual o el dolor abdominal pueden ser signos de un embarazo ectópico.

El embarazo ectópico es una emergencia médica que a menudo requiere una operación, y puede causar sangrado interno, infertilidad e incluso la muerte.

También existen otros riesgos si queda embarazada mientras utiliza Mirena y el embarazo se desarrolla en el útero. Pueden producirse infección grave, aborto, parto prematuro e incluso la muerte si se continúa con un embarazo mientras se tiene implantado un dispositivo intrauterino (DIU). Por este motivo, su proveedor de atención médica podría intentar extraerle Mirena aunque la extracción pueda causar un aborto. Si no se puede extraer Mirena, hable con su proveedor de atención médica sobre los beneficios y los riesgos de continuar con el embarazo.

Si continúa con su embarazo, consulte con su proveedor de atención médica con regularidad. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas similares a los de la gripe, fiebre, escalofríos, cólicos, dolor, sangrado, flujo vaginal o líquido que sale de la vagina. Estos síntomas podrían ser indicio de infección.

No se sabe si Mirena puede afectar al feto a largo plazo si se deja colocado durante un embarazo.

¿Qué cambios ocasionará Mirena en mis menstruaciones?

Durante los primeros 3 a 6 meses, es posible que su menstruación se vuelva irregular y se prolongue la cantidad de días con sangrado. También es posible que usted presente sangrado ligero o pérdidas intermenstruales frecuentes. Algunas mujeres presentan sangrado profuso durante este periodo. Después de que haya utilizado Mirena durante algún tiempo, es probable que disminuya la cantidad de días con sangrado y pérdidas intermenstruales. Existe una leve probabilidad de que sus menstruaciones cesen del todo.

En algunas mujeres con sangrado profuso, la pérdida total de sangre por ciclo disminuye progresivamente con el uso continuado del sistema. La cantidad de pérdidas intermenstruales y días con sangrado podría aumentar inicialmente, pero en general disminuye durante los meses posteriores.

¿Es seguro amamantar mientras utilice Mirena?

Podrá usar Mirena mientras esté amamantando si han transcurrido más de 6 semanas desde que usted tuvo a su bebé. Si está amamantando, no es probable que Mirena afecte la calidad o la cantidad de su leche ni tampoco la salud de su bebé lactante. Sin embargo, se han notificado casos aislados que señalan una disminución en la producción de leche entre las mujeres que usan pastillas anticonceptivas que contienen solo progestágenos. El riesgo de que Mirena se adhiera (incruste) a la pared del útero o la atraviese aumenta si Mirena se inserta durante la lactancia.

¿Interferirá Mirena en las relaciones sexuales?

Usted y su pareja no deberían percibir la presencia de Mirena durante las relaciones sexuales. Mirena se coloca en el útero, no en la vagina. Es posible que en ocasiones su pareja sienta los cordones. Si esto sucede, hable con su proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de Mirena?

Mirena puede causar efectos secundarios graves, tales como:

- **Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).** Algunas usuarias de DIU contraen una infección pélvica grave denominada enfermedad inflamatoria pélvica. La EIP generalmente se transmite por vía sexual. Las probabilidades de contraer EIP serán mayores si usted o su pareja tienen relaciones sexuales con otras parejas. La EIP puede causar problemas graves, como infertilidad, embarazo ectópico o dolor pélvico que no desaparece. La EIP se trata habitualmente con antibióticos. Los casos más graves de EIP pueden requerir una operación. En ocasiones, es necesario efectuar una histerectomía (extirpación del útero). En casos poco frecuentes, las infecciones que se inician como EIP pueden incluso causar la muerte.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos de EIP: sangrado profuso o prolongado; flujo vaginal inusual; dolor en la parte inferior del abdomen (área estomacal); dolor al tener relaciones sexuales; escalofríos, o fiebre.
- **Infecciones potencialmente mortales.** Puede producirse una infección potencialmente mortal durante los primeros días después de la colocación de Mirena. Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta dolor intenso o fiebre poco después de la colocación de Mirena.
- **Perforación.** Mirena puede adherirse (incrustarse) a la pared del útero o atravesarla, lo que se denomina perforación. Si esto sucede, es posible que Mirena ya no impida el embarazo. Si se produce una perforación, Mirena podría salir del útero y causar la formación de cicatrices internas, infección o daño a otros órganos, y quizás se necesite una operación para extraer Mirena. El riesgo de perforación es mayor si Mirena se inserta durante la lactancia.

Entre los efectos secundarios frecuentes de Mirena figuran:

- Dolor, sangrado o mareos durante y después de la colocación. Si estos síntomas no desaparecen dentro de los 30 minutos posteriores a la colocación, es posible que Mirena no se haya colocado correctamente. Su proveedor de atención médica la examinará para determinar si es necesario extraer Mirena o reemplazarlo.
- Expulsión. Mirena podría salirse por sí solo. Esto se denomina expulsión. Si Mirena se sale, usted puede quedar embarazada. Si cree que Mirena se ha salido, use un método anticonceptivo auxiliar, como preservativos y espermicida, y llame a su proveedor de atención médica.
- Ausencia de menstruaciones. Alrededor de 2 de cada 10 mujeres dejan de menstruar después de 1 año de usar Mirena. Si usted no ha tenido una menstruación durante 6 semanas de uso de Mirena, llame a su proveedor de atención médica. Una vez que se le extraiga Mirena, volverá a tener menstruaciones.
- Cambios en el sangrado. Quizás presente sangrado y pérdidas intermenstruales, especialmente durante los primeros 3 a 6 meses. En ocasiones, al principio el sangrado es más profuso de lo habitual. Sin embargo, por lo general el sangrado se vuelve más leve de lo habitual y puede ser irregular. Llame a su proveedor de atención médica si el sangrado sigue siendo más profuso de lo habitual o se incrementa después de haber sido leve durante un tiempo.
- Quistes en el ovario. En alrededor de 12 de cada 100 mujeres que usan Mirena se forma un quiste en el ovario. Dichos quistes suelen desaparecer por sí solos al cabo de uno o dos meses. Sin embargo, los quistes pueden causar dolor y, en ocasiones, requerir una operación.

Esta no es una lista completa de todos los efectos secundarios posibles de Mirena. Para obtener más información, consulte con su proveedor de atención médica.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional respecto a los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios al fabricante llamando al 1-888-842-2937, o a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Una vez que Mirena esté colocado, ¿cuándo debo llamar a mi proveedor de atención médica?

Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna inquietud acerca de Mirena. Asegúrese de llamar en los siguientes casos:

- Cree que está embarazada
- Tiene dolor pélvico o durante las relaciones sexuales
- Tiene flujo vaginal inusual o llagas genitales
- Tiene fiebre de causa desconocida, síntomas similares a los de la gripe o escalofríos
- Podría estar expuesta a infecciones de transmisión sexual (ITS)
- No puede sentir al tacto los cordones de Mirena
- Presenta dolores de cabeza muy intensos o migrañas
- Presenta un color amarillento en la piel o el blanco de los ojos. Estos pueden ser indicios de problemas hepáticos.
- Ha tenido un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco
- Usted o su pareja se vuelven VIH positivos
- Tiene sangrado vaginal excesivo o sangrado que se prolonga por mucho tiempo

Recomendaciones generales sobre medicamentos recetados

A veces los medicamentos se recetan para tratar afecciones que no se mencionan en los folletos de información para pacientes. En este folleto se resume la información más importante acerca de Mirena. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica que le proporcione información sobre Mirena dirigida a profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite www.mirena-us.com o llame al 1-888-842-2937.

Esta Información para pacientes ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Este folleto de información para pacientes se actualizó en diciembre de 2016.

Fabricado para:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Whippany, NJ 07981

Fabricado en Finlandia

© 2000, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Reservados todos los derechos.

6905702MS