

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirena 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Cada sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La tasa inicial de liberación es de 0,02 mg / 24 h.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación intrauterino (SLI).

El SLI de levonorgestrel (LNG) está formado por un núcleo blanco o casi blanco, recubierto por una membrana opaca, situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción se encuentran unidos al asa. El eje vertical del SLI se introduce en el tubo de inserción, en el extremo del insertor. El SLI y el insertor se encuentran esencialmente libres de impurezas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

Menorragia idiopática.

4.2 Posología y forma de administración

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Mirena antes de la menarquia.

Pacientes geriátricos

No se ha estudiado Mirena en mujeres mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Mirena en mujeres con enfermedad hepática aguda o tumores hepáticos, ver sección 4.3
Contraindicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado Mirena en mujeres con trastornos renales.

Forma de administración

Mirena se inserta en la cavidad uterina, siendo eficaz durante 5 años.

La tasa de disolución *in vivo* es de aproximadamente 0,02 mg / 24 horas inicialmente, reduciéndose a aproximadamente 0,01 mg / 24 horas después de 5 años. La tasa media de disolución de levonorgestrel es de aproximadamente 0,014 mg / 24 horas hasta los 5 años.

Cuando se inserta según las instrucciones de inserción (véase el documento separado “Instrucciones de inserción”), Mirena tiene una tasa de fallo de aproximadamente 0,2% a 1 año y una tasa de fallo acumulada de aproximadamente 0,7% a 5 años.

- Inserción y retirada/sustitución

Mirena se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto, una vez expuesto, debe manejarse con precauciones asépticas. Si se rompe el cierre hermético del envase estéril, el producto expuesto deberá desecharse.

En mujeres en edad fértil, Mirena tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. Mirena puede reemplazarse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo menstrual. El sistema también puede ser insertado inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre.

Las inserciones postparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas del parto. Si la involución se retrasase considerablemente habría que valorar el esperar hasta las 12 semanas postparto. En caso de una inserción complicada y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción, se deberá realizar inmediatamente un reconocimiento médico y una ecografía para excluir la perforación. La exploración física por sí sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial.

Se recomienda encarecidamente que Mirena sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de Mirena y/o hayan recibido la formación adecuada para insertar Mirena.

Mirena se retira tirando suavemente de los hilos de extracción con unas pinzas. Si los hilos no fueran visibles y el sistema estuviera en la cavidad uterina, éste podría retirarse mediante unas pinzas de tenáculo estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe retirarse transcurridos 5 años. Si la usuaria deseara continuar usando el mismo método, se podría insertar en ese momento un nuevo sistema.

Si no se desea un embarazo, en mujeres en edad fértil, el sistema se retirará durante la menstruación, a condición de que ésta corresponda a un ciclo menstrual. Si el sistema se retirase a mitad del ciclo y la usuaria hubiese mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, se debe considerar el riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente después de la retirada del anterior.

Comprobar que el sistema está intacto tras la retirada de Mirena. Se han notificado casos individuales, durante retiradas difíciles, en los que el cilindro que contiene la hormona se ha deslizado por encima de los brazos horizontales, quedando éstos escondidos dentro del cilindro. Esta situación no requiere más intervención, una vez se ha comprobado que el SLI está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales habitualmente previenen el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo en forma de T.

4.3 Contraindicaciones

Embarazo o sospecha del mismo;
Tumores dependientes de progestágenos, p.ej. cáncer de mama;
Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
Cervicitis;
Infección del tracto genital inferior;
Endometritis postparto;
Aborto séptico en los últimos tres meses;
Situaciones en las que exista una mayor sensibilidad a contraer infecciones;
Displasia cervical;
Tumor maligno uterino o cervical;
Hemorragias uterinas anormales no diagnosticadas;
Anomalías uterinas congénitas o adquiridas, incluyendo miomas si estos deforman la cavidad uterina;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mirena debe emplearse con precaución tras consultar al especialista y se debe considerar la retirada del sistema en caso de existencia o aparición por primera vez de alguna de las siguientes situaciones:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otras alteraciones que indiquen isquemia cerebral transitoria
- Cefaleas de intensidad excepcionalmente grave
- Ictericia
- Marcado incremento de la presión sanguínea
- Enfermedades arteriales graves tales como ictus o infarto de miocardio
- Tromboembolismo venoso agudo

Mirena debe ser usado con precaución en mujeres que presenten enfermedad cardíaca congénita o enfermedad valvular del corazón con riesgo de endocarditis infecciosa. Cuando se inserte o se retire el SLI a estas pacientes debe administrarse profilaxis antibiótica.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar a la tolerancia a la glucosa, por ello, en usuarias de Mirena diabéticas se debe controlar la glucemia. No obstante, por lo general no es necesario alterar la pauta terapéutica en usuarias de Mirena diabéticas.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos signos y síntomas de pólipos endometriales o cáncer de endometrio, por lo que en estos casos deben establecerse las medidas diagnósticas apropiadas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres jóvenes nuligrávidas.

- Exploración / consulta médica

Previamente a la inserción, debe informarse a la usuaria de la eficacia, riesgos, incluyendo los signos y síntomas de estos riesgos tal como se describe en el prospecto, y efectos adversos de Mirena. Se debe

realizar una exploración física, incluyendo examen pélvico, exploración de las mamas y citología cervical. Debe descartarse la existencia de embarazo y la presencia de enfermedades de transmisión sexual, y tratarse de forma satisfactoria las infecciones genitales. Se deberán determinar el tamaño de la cavidad uterina y la posición del útero. Es especialmente importante situar Mirena en el fondo uterino para así asegurar una exposición homogénea del endometrio al progestágeno, prevenir la expulsión y obtener la máxima eficacia. Por tanto, se han de seguir atentamente las instrucciones de inserción. Ya que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos (DIU), debe hacerse un énfasis especial en el aprendizaje de la técnica de inserción correcta. La inserción y la retirada pueden asociarse a la aparición de algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar un desmayo por reacción vasovagal o la aparición de una crisis en pacientes epilépticas.

Debería efectuarse una revisión a las 4 - 12 semanas de la inserción y con posterioridad una vez al año, o con mayor frecuencia si estuviera clínicamente indicado.

Mirena no debe emplearse como anticonceptivo postcoital.

Debido a que la aparición de hemorragia/ manchado irregular es común durante los primeros meses de tratamiento, se recomienda descartar la existencia de patología endometrial antes de la inserción de Mirena. Si la mujer continúa con el uso de Mirena, insertado previamente para anticoncepción, debe excluirse la patología endometrial si aparecen sangrados irregulares tras el comienzo de la terapia de sustitución estrogénica. Si aparecieran sangrados irregulares durante un tratamiento prolongado, deberían tomarse las medidas diagnósticas apropiadas.

- Oligo/amenorrea

En aproximadamente un 20% de las usuarias en edad fértil se desarrolla gradualmente una oligomenorrea y/o amenorrea. De no producirse menstruación en el plazo de 6 semanas tras el comienzo de la menstruación previa, debe considerarse la posibilidad de embarazo. No es necesaria la repetición de la prueba de embarazo en usuarias amenorreicas a no ser que aparezcan otros síntomas de embarazo.

- Infección pélvica

El tubo de inserción ayuda a prevenir la contaminación de Mirena por microorganismos durante la inserción y el insertor de Mirena ha sido diseñado para reducir al mínimo el riesgo de infecciones. En las usuarias de dispositivos intrauterinos de cobre, la tasa más elevada de infecciones pélvicas se produce durante el primer mes después de la inserción y disminuye posteriormente. Algunos estudios sugieren que el índice de infecciones pélvicas en las usuarias de Mirena es menor que el observado con los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre. La multiplicidad de parejas sexuales es un factor de riesgo conocido para la enfermedad inflamatoria pélvica. La infección pélvica puede tener serias consecuencias, perjudicar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir aunque de forma extremadamente rara una infección grave o septicemia (incluido una septicemia con estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU.

Debe retirarse Mirena si la mujer experimenta endometritis recurrente, infecciones pélvicas o en caso de que una infección aguda sea grave o no responda a los pocos días al tratamiento.

Se deben realizar exámenes bacteriológicos y se recomienda monitorización incluso cuando los síntomas indicativos de infección sean discretos.

- Expulsión

El dolor y el sangrado pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa de cualquier DIU. Sin embargo, un dispositivo puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer sea consciente de ello, dando lugar a una pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena. Dado que Mirena disminuye el volumen del flujo menstrual, un incremento de éste puede ser indicativo de expulsión.

Un Mirena desplazado debe retirarse, pudiendo insertarse uno nuevo en ese momento.

Debe instruirse a la usuaria en cómo verificar la situación de los hilos de extracción de Mirena.

- Perforación

Puede producirse la perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por un anticonceptivo intrauterino y esto puede disminuir la efectividad de Mirena. Ocurre más frecuentemente durante la inserción, aunque puede que se detecte más tarde. En esos casos el sistema debe ser retirado; puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs (N=61.448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1,4 (IC 95%: 1,1 – 1,8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de Mirena y 1,1 (IC 95%: 0,7 – 1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre.

El estudio mostró que la lactancia en el momento de la inserción así como la inserción hasta 36 semanas después del parto están asociadas a un mayor riesgo de perforación (ver Tabla 1). Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU insertado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio observada a lo largo de 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres que tuvieron hijos).

	<u>Lactancia en el momento de la inserción</u>	<u>Sin lactancia en el momento de la inserción</u>
<u>Inserción < 36 semanas después del parto</u>	<u>5,6</u> <u>(IC 95% 3,9-7,9,</u> <u>n=6047 inserciones)</u>	<u>1,7</u> <u>(IC 95%: 0,8-3,1,</u> <u>n=5927 inserciones)</u>
<u>Inserción > 36 semanas después del parto</u>	<u>1,6</u> <u>(IC 95%: 0,0-9,1,</u> <u>n=608 inserciones)</u>	<u>0,7</u> <u>(IC 95%: 0,5-1,1,</u> <u>n=41.910 inserciones)</u>

Extendiendo el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N=39.009 mujeres a las que se insertó Mirena o el DIU de cobre, 73% de estas mujeres tenían información disponible durante los 5

años completos de seguimiento), la incidencia de perforación detectada a lo largo del periodo de 5 años fue 2,0 (IC 95 %: 1,6-2,5) por cada 1000 inserciones. La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años.

El riesgo de perforación puede ser mayor en mujeres con el útero en retroversión y fijo.

Tras la inserción, se debe realizar de nuevo una exploración siguiendo las recomendaciones de la sección “Exploración/consulta médica”; éstas pueden ser adaptadas a la situación clínica de las mujeres con factores de riesgo de perforación.

- Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales combinados (AOCs), principalmente preparados con estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de píldora sólo progestágeno es probablemente de magnitud similar al riesgo asociado con los AOCs. No obstante, para los preparados con sólo progestágeno, la evidencia se basa en una población de usuarias mucho más reducida por lo que es menos conclusiva que para los AOCs.

- Embarazo ectópico

El riesgo de embarazo ectópico es mayor en mujeres con antecedentes de este tipo de embarazo, cirugía tubárica o infección pélvica. Se debería considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la zona inferior del abdomen, especialmente si se presenta acompañado de amenorrea o sangrado en mujeres amenorreicas. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Mirena es bajo debido a la reducida probabilidad total de embarazo en usuarias de Mirena comparado con las mujeres que no usan ningún anticonceptivo. En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue del 0,02%. En los ensayos clínicos, la tasa absoluta de embarazo ectópico con Mirena fue de aproximadamente 0,1% por año, en comparación con 0,3-0,5% por año en mujeres que no usan ningún anticonceptivo. No obstante, si una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico aumenta.

- Pérdida de los hilos de extracción

Si los hilos de extracción no se visualizan en el cérvix en los reconocimientos de control, debe excluirse la existencia de embarazo. Los hilos podrían haberse introducido en el canal cervical o en el útero, pudiendo reaparecer en la siguiente menstruación. Una vez descartada la posibilidad de embarazo, normalmente se pueden localizar los hilos explorando cuidadosamente con el instrumental adecuado. Si éstos no se localizan, debe considerarse la posibilidad de una expulsión o perforación. Para verificar la correcta posición del sistema puede emplearse el diagnóstico ecográfico. Si no se dispusiera de éste o no se tuviera éxito, pueden utilizarse técnicas radiográficas para localizar Mirena.

- Folículos aumentados

Puesto que el efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su acción local, es habitual que se produzcan ciclos ovulatorios con rotura folicular en mujeres en edad fértil. En algunas ocasiones la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos aumentados son indistinguibles clínicamente de los quistes ováricos. Los folículos aumentados se han diagnosticado en aproximadamente un 12% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden acompañarse de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos aumentados desaparecen espontáneamente en un plazo de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Sólo en raras ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica.

- Información relevante sobre algunos de los componentes de Mirena

La estructura en forma de T de Mirena contiene sulfato de bario, que lo hace visible en caso de un reconocimiento por rayos X.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los progestágenos puede verse aumentado por el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). No se conoce la influencia de estos fármacos sobre la eficacia anticonceptiva de Mirena, pero no se cree que revista mayor importancia ya que el mecanismo de acción de éste es principalmente local.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo

El uso de Mirena está contraindicado en caso de embarazo o sospecha del mismo, véase sección 4.3. En caso de embarazo accidental con Mirena se recomienda la retirada del sistema, dado que la permanencia *in situ* de cualquier anticonceptivo intrauterino puede incrementar el riesgo de aborto y de parto pretérmino. La retirada de Mirena o la exploración del útero pueden dar lugar a un aborto espontáneo. Si el anticonceptivo intrauterino no puede retirarse con suavidad debería considerarse la interrupción del embarazo. Si la mujer desea continuar la gestación y el sistema no pudiera ser retirado, debe informársele sobre los riesgos y las posibles consecuencias para el neonato de un nacimiento prematuro. El desarrollo de dicha gestación debe vigilarse cuidadosamente. Debe descartarse un embarazo ectópico. Debe instruirse a la mujer para que informe de cualquier síntoma que indique complicaciones de la gestación, tales como el dolor espástico abdominal con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona, se tiene que considerar la posible aparición de efectos virilizantes en el feto. La experiencia clínica sobre el resultado de embarazos bajo tratamiento con Mirena es limitada, debido a la elevada eficacia anticonceptiva. No obstante, debe informarse a la mujer que, hasta la fecha, no hay evidencia de defectos congénitos asociados al empleo de Mirena en los casos en que la gestación se ha llevado a término con Mirena *in situ*.

- Lactancia

La dosis diaria de levonorgestrel y las concentraciones en sangre son menores con Mirena que con cualquier otro anticonceptivo hormonal, aunque se ha encontrado levonorgestrel en la leche materna. Durante la lactancia se transfiere aproximadamente el 0,1% de la dosis de levonorgestrel. Durante la

lactancia no se recomiendan los anticonceptivos hormonales como método de primera elección, considerándose los métodos anticonceptivos sólo gestágenos de segunda elección, después de los métodos anticonceptivos no hormonales.

No parecen existir efectos deletéreos sobre el crecimiento y desarrollo infantil cuando se emplea Mirena tras seis semanas postparto. Los métodos anticonceptivos con sólo gestágenos no parecen afectar a la cantidad ni a la calidad de la leche materna.

- Fertilidad

Las mujeres vuelven a su fertilidad normal después de retirarse Mirena.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción, desapareciendo con el empleo prolongado. En usuarias de Mirena, además de las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.4, se han notificado las siguientes:

Entre las reacciones adversas muy frecuentes (ocurren en más del 10% de las usuarias) se encuentran el sangrado uterino/vaginal, que incluye manchado, oligomenorrea, amenorrea, y los quistes benignos de ovario.

En mujeres fériles, el número medio de días de manchado/mes disminuye gradualmente de nueve a cuatro días durante los seis primeros meses de uso. El porcentaje de mujeres con sangrado prolongado (más de ocho días) disminuye de un 20% a un 3% durante los tres primeros meses de uso. En ensayos clínicos, durante el primer año de empleo, un 17% de las mujeres experimentó amenorrea de al menos tres meses de duración.

La frecuencia de quistes benignos de ovario depende del método diagnóstico usado. En ensayos clínicos se han diagnosticado folículos aumentados de tamaño en el 12% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos y desaparecen en tres meses.

La tabla 2 enumera las reacciones adversas mediante el *MedDRA system organ classes* (MedDRA SOCs). Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos.

Tabla 2: reacciones adveras

Sistema orgánico	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/ depresión, nerviosismo, disminución de la libido		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia, hirsutismo, prurito, eczema, cloasma/ hiperpigmentació n cutánea	Rash, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Quistes ováricos benignos <i>Hemorrágia uterina/vaginal incluido manchado, oligomenorrea, amenorrea.</i>	Dolor pélvico, dismenorrea, flujo vaginal, vulvovaginitis, mastalgia, dolor de mama, expulsión del DIU	Perforación uterina* Enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, cervicitis/ frotis normal de Papanicolau, clase II	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		

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

* Esta frecuencia se basa en un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con Mirena en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia la frecuencia de perforación fue “rara”.

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de septicemia (incluido septicemia con estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se han notificado casos de cáncer de mama (frecuencia no conocida, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: DIU plásticos con progestágenos

Código ATC: G02BA03

Levonorgestrel es un progestágeno con actividad anti-estrogénica empleado en ginecología de diferentes formas: como componente progestagénico en los anticonceptivos orales y en la terapia hormonal sustitutiva, o aisladamente para la anticoncepción en las píldoras con progestágenos solos y en implantes subdérmicos. Mediante un sistema de liberación intrauterino, levonorgestrel también puede liberarse directamente en la cavidad uterina. Esta última forma permite una dosis diaria muy baja ya que la hormona es liberada directamente al órgano diana.

Mirena presenta principalmente efecto progestativo local en la cavidad uterina. La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógenos y progesterona, haciendo el endometrio insensible al estradiol circulante y observándose un fuerte efecto antiproliferativo. Durante el empleo de Mirena se observan cambios morfológicos del endometrio y una débil reacción local de cuerpo extraño. El espesamiento del moco cervical previene el paso del esperma a través del canal

cervical. El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y funcionalidad espermáticas, previniendo la fertilización. En algunas mujeres se inhibe la ovulación.

Se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Mirena en 5 estudios clínicos amplios con 3.330 usuarias de Mirena. La tasa de fallo (Índice de Pearl) fue de aproximadamente 0,2% a 1 año y la tasa de fallo acumulada fue de aproximadamente 0,7% a 5 años. La tasa de fallo también incluye embarazos debidos a expulsiones no detectadas y perforaciones. En un amplio estudio post-comercialización con más de 17.000 usuarias de Mirena se ha observado una eficacia anticonceptiva similar. Debido a que el uso de Mirena no requiere un cumplimiento de toma diaria por parte de las usuarias, las tasas de embarazo en “uso típico” son similares a las observadas en ensayos clínicos controlados (“uso perfecto”).

El uso de Mirena no altera la fertilidad futura. Aproximadamente el 80% de las mujeres con deseo de quedarse embarazadas, concibieron dentro de los 12 meses siguientes a la retirada del sistema.

El patrón menstrual resulta de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y no refleja el ciclo ovárico. No hay diferencias claras en lo referente al desarrollo folicular, la ovulación o la producción de progesterona y estradiol entre las usuarias con diferentes patrones de sangrado. Puede haber un incremento inicial del manchado durante los primeros meses de empleo durante el proceso de inactivación de la proliferación endometrial. Posteriormente, durante el empleo de Mirena, la potente supresión del endometrio da lugar a una reducción de la duración y cantidad del sangrado menstrual. Un flujo menstrual escaso frecuentemente desemboca en una oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica es normal y los niveles de estradiol se mantienen, incluso en usuarias de Mirena amenorreicas.

Mirena puede emplearse con éxito en el tratamiento de la menorragia idiopática. En mujeres menorrágicas el sangrado menstrual disminuyó un 62-94% tras tres meses de uso y un 71-95% tras seis meses de uso. Se ha demostrado que la eficacia de Mirena en reducir el sangrado menstrual hasta 2 años es igual a la de la ablación o resección endometrial. La menorragia causada por miomas submucosos puede responder de forma menos favorable. La reducción en el sangrado incrementa la concentración de hemoglobina en sangre. Mirena también alivia la dismenorrea.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La sustancia activa de Mirena es levonorgestrel. Levonorgestrel se libera directamente en la cavidad uterina. La tasa de liberación *in vivo* de levonorgestrel en la cavidad uterina es de aproximadamente 0,02 mg/ 24 horas inicialmente, reduciéndose a 0,01 mg/ 24 horas después de 5 años.

Absorción

Después de su inserción, se libera levonorgestrel en la cavidad uterina inmediatamente según las mediciones de la concentración sérica. La alta exposición local al medicamento en la cavidad uterina, , conduce a un alto gradiente de concentración vía el endometrio al miometrio (gradiente del endometrio al miometrio 100 veces superior), y a bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (gradiente del endometrio al suero 1000 veces superior).

Distribución

Levonorgestrel se une de forma no específica a la albúmina sérica y de forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Un 1-2% del levonorgestrel circulante está presente en forma de esteroide libre y un 42-62% está unido específicamente a SHBG. Durante el uso de Mirena, la concentración de SHBG disminuye. Por

consiguiente, la fracción unida al SHBG disminuye durante el tratamiento y la fracción libre aumenta. El volumen medio de distribución aparente del levonorgestrel es de aproximadamente 106 l.

Tras la inserción de Mirena, se detecta el levonorgestrel en el suero transcurrida 1 hora. La concentración máxima se alcanza en las 2 semanas posteriores a la inserción. La concentración media sérica del levonorgestrel disminuye, en relación con la reducción de la tasa de liberación, de 206 pg/ml (percentiles 25 a 75: 151 pg/ml a 264 pg/ml) a los 6 meses, a 194 pg/ml (146 pg/ml a 266 pg/ml) a los 12 meses, y a 131 pg/ml (113 pg/ml a 161 pg/ml) a los 60 meses en mujeres en edad reproductiva, con un peso por encima de 55 kg.

Se ha demostrado que el peso corporal y la concentración sérica de SHBG afectan a la concentración sistémica de levonorgestrel, p.ej. un peso corporal bajo y/o un alto nivel de SHBG aumentan la concentración de levonorgestrel. En mujeres en edad reproductiva con un peso corporal bajo (37 a 55 kg), la concentración media sérica de levonorgestrel es de aproximadamente 1,5 veces mayor.

Biotransformación

Levonorgestrel se metaboliza de forma extensa. Las formas conjugadas y no conjugadas del 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel son los principales metabolitos en el plasma. Según estudios *in vivo* e *in vitro*, el CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo del levonorgestrel, también el CYP2E1, CYP2C19 y CYP2C9 pueden estar implicados, aunque en menor medida.

Eliminación

El aclaramiento total del levonorgestrel del plasma es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Sólo trazas de levonorgestrel son excretadas de forma inalterada. Los metabolitos se excretan con las heces y orina a un ratio de excreción de aproximadamente 1. La semi-vida de excreción, que viene determinada principalmente por los metabolitos, es de aproximadamente 1 día.

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de levonorgestrel depende de la concentración en SHBG que está influenciada por los estrógenos y andrógenos. Durante el uso de Mirena, se ha observado una reducción de un 30% en la concentración media de SHBG, lo que ha llevado a una disminución de levonorgestrel sérico indicando una farmacocinética no-lineal de levonorgestrel en función del tiempo. Debido a la acción principalmente local de Mirena, no se prevé que afecte a la eficacia de Mirena.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las evaluaciones preclínicas de seguridad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de seguridad farmacológicos, de toxicidad, de genotoxicidad y de potencial carcinogénico de levonorgestrel. Levonorgestrel es un progestágeno ampliamente conocido. El perfil de seguridad tras administración sistémica está bien documentado. Un estudio en monos a los que se les administró levonorgestrel por vía intrauterina durante 12 meses, confirmó la actividad farmacológica local con buena tolerancia y sin presentar signos de toxicidad sistémica. No se observó embriotoxicidad en conejos tras la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de seguridad de los componentes del elastómero del reservorio hormonal, de los materiales de polietileno del producto y de la combinación de elastómero y levonorgestrel, basada tanto en la valoración de la toxicología genética, mediante pruebas

estándar *in vivo* e *in vitro*, como en ensayos de biocompatibilidad en ratones, cobayas, conejos y sistemas de evaluación *in vitro*, no reveló incompatibilidad biológica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Elastómero de polidimetilsiloxano
Sílice coloidal anhidra
Polietileno
Sulfato de bario
Óxido de hierro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se presenta envasado de forma individual en un envase blíster termoformado con una cubierta despegable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.158

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 de Diciembre de 2001 / 12 de Diciembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018