



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7096**

BUENOS AIRES, **17 OCT 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012337-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIRENA / LEVONORGESTREL 52,00 mg – TASA DE LIBERACIÓN 20 µg/día - INSERTO INTRAUTERINO PARA HORMONOTERAPIA Y/O ANTICONCEPCIÓN HORMONAL, aprobada por Certificado Nº 48.376.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7096

Que a fojas 221 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIRENA / LEVONORGESTREL 52,00 mg - TASA DE LIBERACIÓN 20 µg/día - INSERTO INTRAUTERINO PARA HORMONOTERAPIA Y/O ANTICONCEPCIÓN HORMONAL, aprobada por Certificado Nº 48.376 y Disposición Nº 6801/99, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 154 a 219.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6801/99 los prospectos autorizados por las fojas 154 a 175, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7096**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.376 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012337-11-4

DISPOSICIÓN Nº

nc

7096

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7096** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.376 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIRENA / LEVONORGESTREL 52,00 mg - TASA DE LIBERACIÓN 20 µg/día - INSERTO INTRAUTERINO PARA HORMONOTERAPIA Y/O ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6801/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011464-98-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1132/09.-	Prospectos de fs. 154 a 219, corresponde desglosar de fs. 154 a 175.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

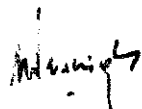
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.376 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **17 OCT 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-012337-11-4

DISPOSICIÓN N°

nc

7 0 9 6


**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**





PROYECTO DE PROSPECTO

MIRENA®
LEVONORGESTRELINSERTO INTRAUTERINO PARA HORMONOTERAPIA
Y/O ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FINLANDESA

COMPOSICIÓN

Cada inserto intrauterino contiene:

Levonorgestrel

52,00 mg

Elastómero polidimetilsiloxano, Sílice coloidal anhidro, Polietileno, Sulfato bórico, óxido férrico.

FORMA FARMACÉUTICA

Mirena es un inserto intrauterino; un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

PROPIEDADES

El producto consiste de un insertor (endoceptor) y un inserto intrauterino (sistema intrauterino con levonorgestrel), el cual se carga en la punta del insertor (endoceptor). Los componentes del insertor (endoceptor) son: un tubo de inserción, un émbolo, un anillo, un cuerpo y una guía de deslizamiento. El inserto intrauterino consiste de un núcleo de elastómero-hormona blanco o casi blanco, montado sobre una estructura en T y cubierto por un tubo opaco, el cual regula la liberación de levonorgestrel. La estructura en T tiene un asa en un extremo y dos brazos en el otro extremo. Los hilos de extracción se encuentran atados al asa.

El SIU y el insertor están esencialmente exentos de impurezas visibles.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Mirena tiene efectos progestagénicos principalmente locales dentro de la cavidad uterina.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

Menorragia idiopática.

Prevención de hiperplasia de endometrio durante la terapia de sustitución hormonal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

ATC código :G02BA03

Grupo farmacoterapéutico: DIU plástico con progestágeno.

El levonorgestrel es un progestágeno con actividad antiestrogénica utilizado en diferentes formas en la ginecología: como el componente progestágeno en los anticonceptivos orales y en la terapia de sustitución hormonal, o solamente para la anticoncepción en preparados con progestágeno solo e implantes subcutáneos. Levonorgestrel también puede administrarse en la cavidad uterina mediante un inserto intrauterino (sistema de liberación intrauterino) que permite una dosificación diaria muy baja, ya que la hormona es liberada directamente dentro del órgano blanco.

El efecto anticonceptivo y terapéutico de Mirena se debe al efecto local intrauterino del levonorgestrel.

La alta concentración de levonorgestrel endometrial altera a los receptores estrogénicos y de progesterona insensibilizando al endometrio al estradiol circulante y provocando un fuerte efecto anti-proliferativo.

Durante el uso de Mirena, se observan cambios morfológicos en el endometrio y una leve reacción de cuerpo extraño. El aumento de la viscosidad del moco impide el paso de los espermatozoides a través del canal cervical. El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y la función de los espermatozoides impidiendo la fertilización. En algunas mujeres se presenta inhibición de la ovulación.

La eficacia anticonceptiva de Mirena ha sido estudiada en cinco importantes estudios clínicos con 3330 mujeres. La tasa de falla (Pearl Index) fue de aproximadamente 0,2% al año y con una falla acumulativa de aproximadamente 0,7 % a los 5 años. La tasa de falla incluye tanto a los embarazos debido a expulsiones no detectadas como a las perforaciones. Una eficacia anticonceptiva similar fue observada en un estudio muy amplio post-comercialización con más de 17.000 mujeres usuarias de Mirena. Debido a que la utilización no requiere la aceptación diaria previa por parte de la usuaria las tasas de embarazo (con el "uso típico") son similares a los observados en los estudios clínicos controlados ("uso perfecto").

El uso de Mirena no altera el curso de la fertilidad futura. Aproximadamente un 80% de las mujeres que deseaban quedar embarazadas concibieron dentro de los 12 meses siguientes a la extracción del inserto intrauterino.

El patrón menstrual es el resultado de la acción directa del levonorgestrel sobre el endometrio y no refleja el ciclo ovárico. No se establecieron diferencias claras entre las mujeres con diferentes patrones hemorrágicos con respecto al desarrollo folicular, ovulación o producción de estradiol y progesterona. En el proceso de inactivación de la proliferación del endometrio puede producirse un aumento inicial de manchado (spotting) durante los primeros meses de uso. La fuerte supresión del endometrio reduce la duración y el volumen de la hemorragia menstrual durante el uso de Mirena. A menudo el flujo escaso se convierte en oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica es normal y los niveles de estradiol permanecen inalterados, incluso en el caso de usuarias amenorréicas.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Mirena CCDS14

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 2000 (RÍO DE LA PLATA)
JOSE LUIS ROLO
FARMACEUTICA
BAYER S.A. 11000
CALLE 14 N° 11000
CALLE 14 N° 11000
CALLE 14 N° 11000

Mirena puede usarse exitosamente en el tratamiento de la menorragia idiopática. En la mujer menorragica, la pérdida de sangre menstrual disminuyó en 62-94% luego de tres meses y en 71-95% luego de seis meses de uso. En comparación con la resección o ablación endometrial, Mirena demostró igual eficacia en la reducción de la pérdida de sangre menstrual en dos años. Es posible que, en el caso de menorragia producida por miomas submucosos, la respuesta clínica no sea tan favorable. Las hemorragias menos intensas aumentan la concentración de hemoglobina en la sangre. Mirena también alivia la dismenorrea.

Mirena previene con igual eficacia la hiperplasia de endometrio durante el tratamiento continuo con estrógenos orales o transdérmicos. Durante el tratamiento con estrógenos solamente, se observó una tasa de hiperplasia de un 20%. En estudios clínicos con 634 usuarias perimenopáusicas y posmenopáusicas de Mirena, no se reportaron casos de hiperplasia de endometrio durante un período de observación que varía de 1 hasta 5 años en el grupo de mujeres posmenopáusicas.

FARMACOCINÉTICA

El principio activo de Mirena, levonorgestrel, es liberado directamente en la cavidad uterina. La tasa de liberación *in vivo* de levonorgestrel es inicialmente de unos 20 µg/24 horas y disminuye a 10 µg/24 horas después de 5 años.

Absorción: luego de la inserción, el levonorgestrel es liberado en la cavidad uterina sin demora alguna, en base a las determinaciones de la concentración sérica. La alta exposición local de droga dentro de la cavidad uterina es importante para la acción local de Mirena sobre el endometrio, permitiendo un importante gradiente en la concentración de droga del endometrio al miometrio (> 100 veces), y bajas concentraciones de levonorgestrel en suero (gradiente endometrio a suero > 1.000 veces). La tasa de liberación *in vivo* de levonorgestrel a la cavidad uterina es inicialmente de aproximadamente 20 µg/24 horas y disminuye a 10 µg/24 luego de 5 años.

Distribución: el levonorgestrel se une en forma no específica a la albúmina sérica y específicamente al SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales). Aproximadamente 1-2 % del levonorgestrel circulante está presente como esteroide libre y 42-62 % está unido específicamente al SHBG. Durante el uso de Mirena disminuyen las concentraciones de SHBG. Consecuentemente la fracción unida al SHBG disminuye durante el tratamiento y la fracción libre aumenta. El volumen de distribución aparente promedio de levonorgestrel es de aproximadamente 106 l. Luego de la inserción de Mirena, se detecta levonorgestrel en suero luego de 1 hora. La concentración máxima se alcanza a las dos semanas luego de la inserción. En correspondencia con la disminución de la tasa de liberación, la concentración sérica media de levonorgestrel disminuye de 206 pg/ml (25 a 75 porcentuales: 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 de edad fértil y con peso superior a los 55 kg.

Se demostró que el peso corporal y las concentraciones séricas de SHBG afectan a la concentración sistémica de levonorgestrel; el bajo peso corporal y/o un alto nivel de SHBG incrementan la concentración de levonorgestrel. En mujeres en edad fértil

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ (B. GUTIERREZ) MUÑOZ
JOSÉ LUIS PÉREZ
FARMACIA
DIRECCIÓN GENERAL
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
MATRÍCULA P.O.A. B.S. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

En mujeres postmenopáusicas usuarias de Mirena que tienen tratamiento simultáneo con estrógenos no orales, la concentración sérica media de levonorgestrel disminuye de 257 pg/ml (25 a 75 percentuales: 186 pg/ml a 326 pg/ml) a los 12 meses a 149 pg/ml (122 pg/ml a 180 pg/ml) a los 60 meses. Cuando Mirena es usado concomitantemente con un tratamiento estrogénico vía oral, la concentración de levonorgestrel a los 12 meses se incrementa debido a la inducción de SHBG por el tratamiento de estrógenos oral en aproximadamente 478 pg/ml (25 a 75 percentuales: 341 pg/ml a 655 pg/ml).

Metabolismo: El levonorgestrel es extensamente metabolizado. Los productos metabólicos en plasma más importantes son las formas no conjugadas y conjugadas del 3 α ,5 β -tetrahidrolevonorgestrel. En base a estudios *in vitro* e *in vivo* la enzima más importante responsable de la metabolización del levonorgestrel es la CYP3A4; siendo las CYP2E1, CYP2C19 y el CYP2C9 otras enzimas involucradas pero de menor importancia.

Eliminación: El clearance total plasmático del levonorgestrel es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Se excretan solo trazas de levonorgestrel inalterado. Los metabolitos son excretados con la orina y las heces en iguales proporciones. La vida media de eliminación, representada principalmente por productos metabólicos, es de aproximadamente 1 día.

Método de administración

La tasa de liberación en vivo de levonorgestrel es de aproximadamente 20 µg/24horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 10 µg/24horas después de 5 años. La tasa de liberación promedio de levonorgestrel es de aproximadamente 14 µg/24horas durante los primeros cinco años.

Si Mirena es utilizado tal como es indicado según prospecto posee una tasa de falla de aproximadamente 0,2% al año y una falla acumulativa de aproximadamente 0,7 % a los 5 años.

En mujeres de edad fértil, Mirena debe insertarse en la cavidad uterina dentro de los siete días siguientes al inicio de la menstruación. Mirena puede reemplazarse por un inserto intrauterino nuevo en cualquier momento del ciclo. El sistema intrauterino puede ser insertado inmediatamente después de un aborto espontáneo durante el primer trimestre. Las inserciones postparto deberán posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente; en todo caso no deberán realizarse antes de 6 semanas después del parto. Si la involución uterina se retrasa de manera importante, se deberá considerar el aplazamiento de la inserción hasta que hayan transcurrido 12 semanas después del parto.

PLB Mirena CCDS14

Página 4 de 22

159

En caso de que la inserción se dificulte y/o se presente un dolor intenso o un sangrado durante o después de la inserción, se deberá realizar un examen físico y un examen de ultrasonido inmediatamente para excluir la posibilidad de una perforación.

Cuando se usa para proteger el endometrio durante la terapia de sustitución estrogénica, Mirena puede insertarse en cualquier momento en una mujer amenorreica, o durante los últimos días de la menstruación o de una hemorragia por privación.

Se recomienda que la inserción de Mirena sea realizada únicamente por médicos o profesionales de la salud que cuenten con experiencia en el procedimiento de inserción de Mirena y/o hayan tenido el suficiente entrenamiento en la inserción del inserto intrauterino.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con una pinza. Si no pueden verse los hilos y el inserto intrauterino está en la cavidad uterina, se puede extraer utilizando una pinza angosta, lo que puede requerir de una dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El inserto intrauterino debe extraerse después de 5 años de uso. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se le puede insertar inmediatamente un nuevo inserto intrauterino.

En las mujeres en edad fértil que no deseen quedar embarazadas, Mirena debe extraerse durante la menstruación, siempre y cuando exista un ciclo menstrual. Si el inserto intrauterino se extrae en la mitad del ciclo y la mujer ha tenido relaciones sexuales durante la semana anterior, corre riesgo de embarazo a menos que se inserte un nuevo inserto intrauterino inmediatamente después de la extracción.

Después del retiro de Mirena, debe verificarse que el sistema esté intacto. Se han notificado durante retiros dificultosos casos aislados de deslizamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales y su ocultamiento dentro del cilindro. Esta situación no requiere intervención posterior una vez que la integridad del DIU ha sido comprobada. Los botones en los extremos de los brazos por lo general evitan el desprendimiento total del cilindro de la estructura T.

Instrucciones de uso / manipulación

Mirena se suministra en un envase estéril que sólo debe abrirse inmediatamente antes de la inserción. El producto expuesto debe manejarse bajo condiciones asépticas. Si el sello del envase estéril está deteriorado, el producto debe desecharse.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo o sospecha de su existencia; enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente; infección del tracto genital inferior; endometritis posparto; aborto infectado en los últimos tres meses; cervicitis; displasia cervical; neoplasia uterina o cervical; tumores dependientes de los progestágenos; hemorragia uterina anormal no diagnosticada; anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo miomas si distorsionan la cavidad del útero; estados asociados a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones; enfermedad hepática aguda o tumor hepático; hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

BAYER S.A.
VALENTIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUERRERO (R. GUERRERO) JUNIOR
JOSE MARIA RUIZ
MATRICULA N.º 11.343
MATRICULA POJA. BOL. AS. N.º 13.927

En caso de que las siguientes condiciones existan o se presenten por primera vez, Mirena puede ser usado con precaución después de la consulta con el especialista o debe considerarse la extracción del inserto intrauterino:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas indicadores de isquemia cerebral transitoria;
- cefalea excepcionalmente severa;
- ictericia;
- aumento marcado de la presión arterial;
- enfermedad arterial severa como, por ej., enfermedad cerebrovascular o infarto de miocardio.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas se debe vigilar la concentración de glucosa en la sangre. No obstante, no es necesario por lo general modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas usuarias de Mirena.

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

Mirena no es el método de primera elección para mujeres jóvenes nulíparas, ni tampoco para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Ver además información incluida en “Dosificación y método de administración”.

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

Antes de realizar la inserción se debe informar a la paciente sobre la eficacia, riesgos y efectos secundarios de Mirena. Se debe realizar un examen físico, incluyendo examen pélvico, de las mamas y una citología cervical. Debe descartarse la existencia de un embarazo y enfermedades de transmisión sexual; las infecciones genitales deben ser previamente curadas. Además debe determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante que el inserto intrauterino Mirena quede colocado en el fondo uterino para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por consiguiente, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. Puesto

PLB Mirena CCDS14

Página 6 de 22

**BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA**

[illegible]

que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, se debe poner especial énfasis en el entrenamiento de la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción de Mirena pueden estar asociadas con algo de dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desvanecimiento como reacción vasovagal o una convulsión en pacientes epilépticas.

La paciente debe ser reexaminada 4 a 12 semanas después de la inserción y, posteriormente, una vez al año, o más a menudo si su condición clínica lo requiere.

Mirena no es adecuado para ser utilizado como anticonceptivo postcoital.

Puesto que las hemorragias irregulares/manchado son comunes durante los primeros meses de tratamiento, antes de insertar Mirena debe excluirse la posibilidad de patología endometrial. Si la mujer continúa usando el inserto intrauterino Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse la posibilidad de una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos hemorrágicos tras el inicio de la terapia de reemplazo estrogénica. Se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas en caso de que durante un tratamiento prolongado se presenten hemorragias irregulares.

- **Oligomenorrea/ amenorrea**

Se ha observado en las usuarias en edad fértil, un desarrollo gradual de oligomenorrea y de amenorrea en un 57% y un 16% respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las 6 semanas siguientes al inicio de la menstruación anterior. En las pacientes amenorreicas no se requiere repetir la prueba de embarazo a menos que haya otros signos o síntomas que lo indiquen.

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

- **Infección pélvica**

El tubo de inserción evita que Mirena se contamine con microorganismos durante la inserción y el insertor de Mirena (endoceptor) ha sido diseñado para minimizar el riesgo de infecciones. En las usuarias de DIUs de cobre, el porcentaje más alto de infecciones pélvicas ocurre durante el primer mes después de la inserción y disminuye posteriormente. Algunos estudios sugieren que el porcentaje de infección pélvica entre las usuarias de Mirena es más bajo que entre las usuarias de dispositivos intrauterinos de cobre. Uno de los factores conocidos de riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria es la promiscuidad sexual (múltiples parejas sexuales). La infección pélvica puede tener serias consecuencias y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece de endometritis o infecciones pélvicas recurrentes, o si una infección aguda es severa y no responde al tratamiento en el curso de algunos días.

Incluso en caso de síntomas discretos indicativos de infección, se recomienda un examen bacteriológico y control riguroso.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ M. P. MUNRO
JOSÉ LUIS GÓMEZ
FARMACIA GÓMEZ
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.349
MATRÍCULA PCIA. ES. AS. N° 13.827

- **Expulsión**

Los síntomas de expulsión completa o parcial de cualquier DIU incluyen hemorragia y/o dolor. Sin embargo, es posible que el inserto intrauterino sea expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta anulando así la protección anticonceptiva que ofrece. La expulsión parcial puede disminuir la efectividad de Mirena. Dado que Mirena disminuye el flujo de la hemorragia menstrual, un aumento de éste puede ser signo de expulsión.

En caso de desplazamiento, Mirena debe extraerse a la brevedad posible; al mismo tiempo puede insertarse un inserto intrauterino nuevo.

La paciente debe ser instruida sobre la forma de controlar los hilos del inserto intrauterino Mirena.

- **Perforación**

En raras ocasiones un anticonceptivo intrauterino perfora o penetra el cuerpo uterino o el cérvix, con mayor frecuencia durante la inserción y puede disminuir la efectividad de Mirena. En estos casos, el inserto intrauterino debe extraerse. El riesgo de perforación puede estar aumentado en las inserciones posparto (ver "Dosificación y método de administración"), así como en mujeres lactantes y en mujeres que presentan útero con retroversión fija.

- **Embarazo ectópico**

La mujer con historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tiene un riesgo mayor de embarazo ectópico. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor pélvico, especialmente en combinación con ausencia de menstruación, o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. La tasa de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es de aproximadamente 0,1 por 100 mujeres/año, que es significativamente más baja que la estimada para las mujeres que no usan método anticonceptivo alguno: 0,3 – 0,5 por cada 100 mujeres-año.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Mirena es bajo. No obstante, cuando una mujer queda en embarazo con Mirena in situ, aumenta el riesgo relativo de un embarazo ectópico.

- **Pérdida de los hilos de extracción**

Si en las visitas de seguimiento no se pueden detectar en el cérvix los hilos de extracción, debe excluirse la posibilidad de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado hacia el interior del útero o del canal cervical y que reaparezcan durante la siguiente menstruación. Si se ha confirmado la ausencia de embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, es posible que el inserto intrauterino haya sido expulsado. El inserto intrauterino Mirena puede localizarse mediante ultrasonido para demostrar su correcta posición. En caso de que no se disponga de ecografía, Mirena puede localizarse mediante radiografía.

- **Quistes de ovario**

BAYER S.A.
VALERIA WILSENGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO L. MUNRO
JOSE LUIS ROLE
MAGISTRADO
INTEGRANTE TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
MATRÍCULA PROF. BS. AS. N° 13.527

Puesto que el efecto anticonceptivo de Mirena es principalmente local, generalmente se presentan ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis continúa. Estos folículos de tamaño incrementado no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Quistes ováricos fueron reportados como reacciones adversas, en aproximadamente un 7% de las usuarias de Mirena. Por lo general, estos folículos son asintomáticos, aun cuando algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos los quistes ováricos desaparecen espontáneamente en un plazo de 2 a 3 meses de observación. Si este no fuese el caso, se recomienda continuar con la monitorización ultrasónica y considerar otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Muy rara vez se requiere intervención quirúrgica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los progestágenos puede verse aumentado por el uso concomitante de sustancias que se sabe inducen enzimas metabolizantes de medicamentos, específicamente enzimas del sistema citocromo P450, tales como los agentes anticonvulsivantes (p.ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y agentes anti-infecciosos (p.ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Se desconoce la influencia de estos fármacos sobre la eficacia anticonceptiva de Mirena, pero no se cree que pueda tener mayor importancia puesto que los mecanismos de acción anticonceptiva son principalmente locales.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Mirena está contraindicado durante el embarazo o sospecha de su existencia (ver "contraindicaciones"). En caso de embarazo durante el uso de Mirena, se recomienda extraer el inserto intrauterino, puesto que cualquier anticonceptivo intrauterino que se deje in situ puede aumentar el riesgo de aborto o de parto prematuro. La extracción de Mirena o un sondeo del útero puede provocar un aborto espontáneo. Si el inserto intrauterino no puede extraerse, se le debe informar a la mujer sobre los riesgos y posibles consecuencias para el neonato de un parto prematuro. Estos embarazos deben ser estrechamente controlados. Se debe excluir la posibilidad de un embarazo ectópico. Se debe instruir a la paciente para que comunique todos los síntomas que puedan sugerir complicaciones en el embarazo, como por ejemplo, cólicos abdominales con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona se deberá considerar la posibilidad de efectos virilizantes en el feto. La experiencia clínica con la descendencia de embarazos con Mirena es limitada, debido a la alta eficacia anticonceptiva, pero se le debe informar a la mujer que actualmente no hay evidencias de malformaciones congénitas causadas por el uso de Mirena, en caso de parto a término con Mirena in situ.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1 % de la dosis de levonorgestrel se transfiere al lactante. No es probable que exista un riesgo para el bebé con la dosis liberada por Mirena cuando se encuentra inserto en la cavidad uterina. Parece que no hay efecto nocivo sobre el crecimiento o desarrollo del recién nacido cuando se comienza a usar

Mirena seis semanas posparto. Los métodos con solo progestágeno no parecen afectar la cantidad ni la calidad de la leche materna. En raros casos se ha informado de la presencia de sangrado uterino en mujeres usuarias de Mirena durante la lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Datos preclínicos de seguridad

Las evaluaciones sobre seguridad preclínica no revelaron riesgos especiales para los seres humanos, con base en estudios sobre seguridad farmacológica, toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinogénico del levonorgestrel. El levonorgestrel es un progestágeno bien establecido. El perfil de seguridad tras la administración sistémica está bien documentado. Un estudio realizado en monos, mediante la administración intrauterina de levonorgestrel durante 12 meses, confirmó la actividad farmacológica local, la buena tolerancia y la ausencia de toxicidad sistémica. En el conejo no se observó embriotoxicidad tras la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de la seguridad del componente elastómero del depósito de hormona, del material de polietileno del producto y de la combinación de elastómero y levonorgestrel, teniendo como base los estudios sobre la toxicología genética en sistemas de ensayo estándar in vitro e in vivo y análisis de biocompatibilidad en el ratón, cobayo, conejos y sistemas de ensayo in vitro, no han revelado bioincompatibilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAM), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 13,320 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 511 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique.

Reacciones adversas

RICARDO A. GARCÍA GARCÍA
FARMACÉUTICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
MATRÍCULA POIA. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos del sistema inmune		Aumento de peso			Hipersensibilidad incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Animo deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico /abdominal	Náuseas			
Trastornos cutáneos y subcutáneos		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo		Dolor de espalda**			
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)		Perforación uterina	
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

Se anota el término MedDRA más apropiado para describir determinada reacción y sus sinónimos o condiciones relacionadas.

*Estudios de protección endometrial: "frecuentes"

**Estudios de protección endometrial: "muy frecuentes"

Cuando una mujer queda en embarazo con Mirena in situ, aumenta el riesgo relativo de un embarazo ectópico.

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

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

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

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

Resumen del perfil de seguridad

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

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

SOBREDOSIS

No aplicable.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 inserto intrauterino.

Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura de 15° - 30°C protegido de la humedad y luz solar directa.

DAUER S.A.
WALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

DAUER S.A.
RICARDO GUTIERREZ PERAZO MURRO
JOSE LUIS MOLE
FARMACUTICO
BOGOTÁ, COLOMBIA
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
MATRÍCULA BOGOTÁ N° 13.527

7096 *JLB*

Elaborado por:

BAYER-SCHERING PHARMA OY - Finlandia.

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role – Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 48.376

Versión: CCDS 14

Fecha de última revisión:

MD

[Signature]
BAYER S.A.
VALERIA WILDBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

[Signature]
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSÉ LUÍS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527

Instrucciones para la inserción

Mirena. Endoceptivo.

Mirena debe ser insertado por un médico quien habrá de seguir cuidadosamente las instrucciones.

- Mirena se suministra estéril.
- Mirena ha sido esterilizado previamente con óxido de etileno. No reesterilizar. Mirena es para usarse solo una vez. No utilizar si el envase interior está deteriorado o abierto. Insertar antes del mes impreso en la etiqueta.
- Mirena se inserta en la cavidad uterina por medio del endoceptor incluido (figura 1) dentro de los siete días siguientes al comienzo de la menstruación. Para la inserción se han de seguir cuidadosamente las instrucciones.
- Mirena puede sustituirse por un nuevo endoceptivo en cualquier momento del ciclo.

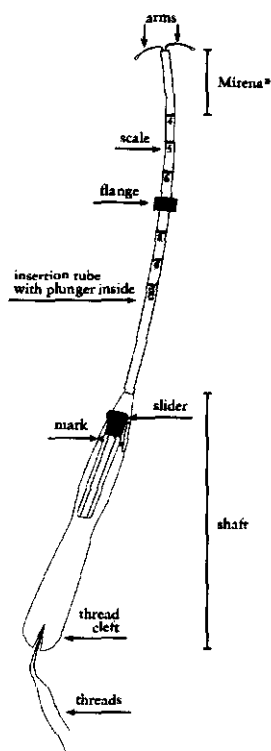


figura 1.

BAYER S.A.
MAQUERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

RICARDO GUTIERREZ SUZ (B-000510) MUNRO
JOSE LUIS MOLE
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.827

Preparación de la paciente para la inserción.

- Se debe examinar a la mujer para establecer el tamaño y la posición del útero, para detectar si hay cervicitis aguda u otras contraindicaciones genitales y para excluir la presencia de embarazo.
- Visualizar el cérvix por medio de un espéculo y limpiar cuidadosamente el cérvix y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Utilizar un ayudante si es necesario.
- Pinzar el labio superior del cérvix con unas pinzas de sujeción adecuadas (erina o similar). Se ha demostrado que la tracción suave de las pinzas para sujeción endereza el canal cervical. Las pinzas deben permanecer en posición durante todo el procedimiento de inserción para mantener la tracción suave del cérvix contra la fuerza de empuje de la inserción.
- Introducir suavemente un histerómetro a través de la cavidad uterina hasta el fondo para determinar la dirección del canal cervical y la profundidad de la cavidad uterina (histerometría) y para excluir un septo uterino, sinequias y miomas submucosos. Si el canal cervical es demasiado estrecho, se recomienda la dilatación del canal (bujía tipo Hegar N° 5 o similar) y considerar la utilización de analgésicos/bloqueo paracervical.

La histerometría servirá para colocar correctamente el anillo de marcación del endoceptor.

Preparación del inserto intrauterino para la inserción.

1.

* Abrir primero completamente el envase estéril. (figura 2a). A continuación utilizar guantes estériles

- Asir el mango y rotar el endoceptor (insertor) de tal manera que la escala en centímetros marcada sobre el tubo de inserción esté colocada hacia arriba.
- Liberar los hilos.
- Asegúrese de que la guía de deslizamiento se encuentre en la posición más lejana del operador (lo más próximo al extremo cervical, figura 2a).
- Controlar que los brazos del sistema se encuentren en una posición horizontal (en forma de T), como se muestra en la figura 2b. Si no lo están, alinearlos sobre una superficie estéril.

DAYEN S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

OSCAR S. C.
ALVARO GUATEMALA (B) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.527

figura 2a.

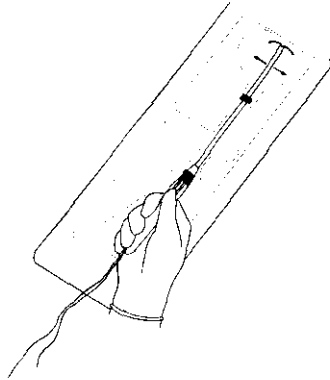
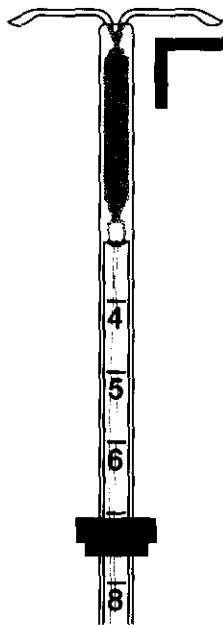


figura 2b.



2.

Manteniendo la guía de deslizamiento en la posición más lejana, traccionar los hilos (figura 3a) para colocar el sistema Mirena en el tubo de inserción.

Observar que los botones en los extremos de los brazos están cerrando ahora el extremo abierto del endoceptor (figura 3b). Si esto no sucede, asegúrese que los brazos se desplegarán horizontalmente. Para ello, haga retroceder la guía de deslizamiento hasta la marca (figura 7b). Alinear los brazos abiertos sobre una

WAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PROFESIONAL

superficie estéril como se expone en la figura 2b y regresar la guía de deslizamiento a su posición más lejana.

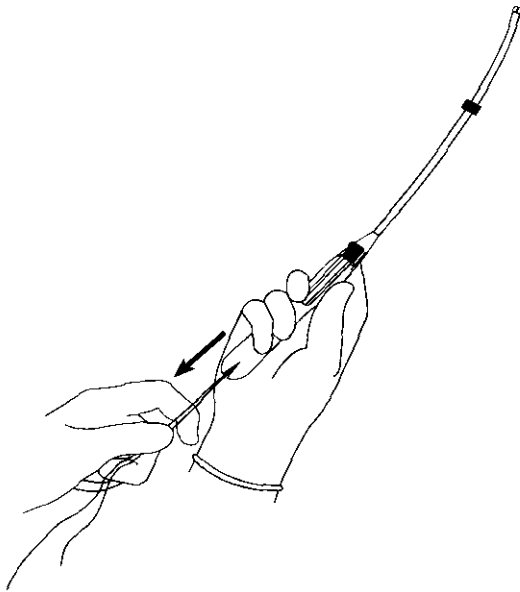


Figura 3a.



Figura 3b.

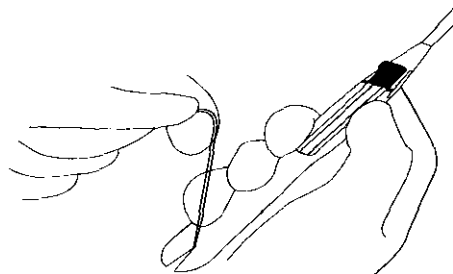
BAYER S.A.
WALLENIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ (INGENIERO) MUNRO
JOSE LUIS ROLLE
INGENIERO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
BOGOTÁ, COLOMBIA BS AS. N° 19.839



3. Fijar los hilos de modo que ajusten perfectamente en la hendidura del extremo proximal del mango del endoceptor (figura 4).

Figura 4



4. Ajustar el anillo de acuerdo a la medición del fondo uterino que se hizo previamente con el histerómetro, como se indica en la figura 5.

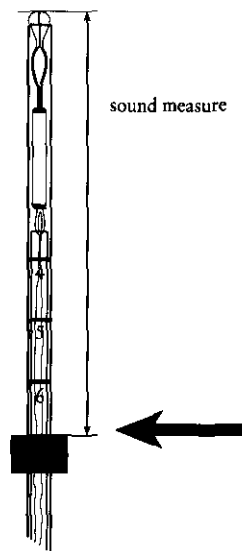


Figura 5.

[Handwritten signature]
 BAYER S.A.
 VALPÉREZ, CAROLINA

[Handwritten signature]
 RICARDO GILBERTO (ACEFHO) MUNRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 MATRÍCULA PCIA. BS. AS. N° 13.527

7009 R2

5.

- Mirena ya está listo para ser insertado.
- Continúe sujetando firmemente la guía de deslizamiento en la posición más lejana con el dedo índice o el pulgar.
- Introducir el endoceptor cuidadosamente a través del canal cervical en el útero hasta que el anillo se sitúe a una distancia de unos 1,5 a 2 cm del cérvix, con el fin de tener un espacio suficiente para que se abran los brazos (figura 6).

NOTA! No forzar el endoceptor. De ser necesario, proceda a dilatar el canal cervical.

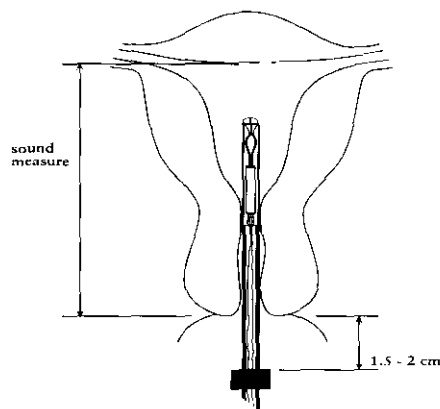


Figura 6.

6. Sujetando firmemente el endoceptor, abrir los brazos de Mirena (figura 7a), haciendo retroceder la guía de deslizamiento hasta que alcance la marca (figura 7b). Espere 5 a 10 segundos para que los brazos horizontales se abran.

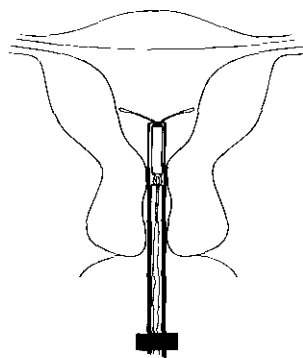


Figura 7a.

DAUER S.A.
VALERIA VILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

DAUER S.A.
RICARDO GUTIERREZ DE ROSA (B. 1958) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
MATRÍCULA PROF. BA. AG. Nº 127

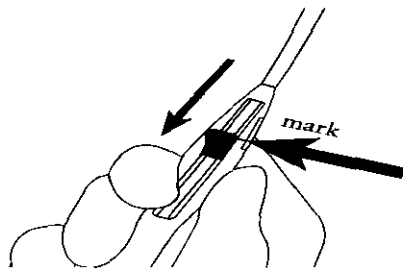


Figura 7b.

7. Empujar el endoceptor suavemente hacia el interior hasta que el anillo contacte con el cérvix. Mirena debe encontrarse ahora en posición fúndica (figura 8).

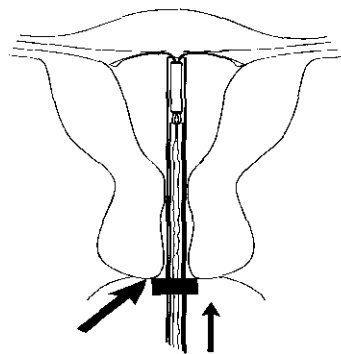
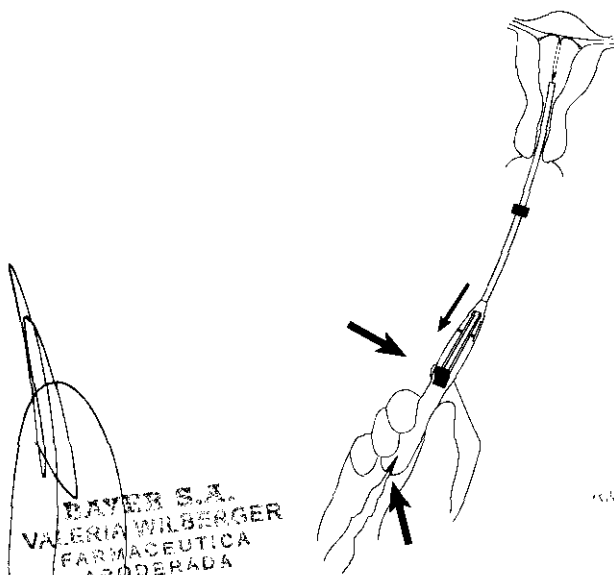


Figura 8.

8. Sujetando el endoceptor firmemente en la posición, liberar Mirena haciendo retroceder la guía de deslizamiento todo el trayecto. Los hilos se liberarán de la hendidura automáticamente (figura 9). Antes de retirar el endoceptor, verifique que los hilos se mueven libremente.



JOSEFIN S.A.
MUNRO
JOSEFIN S.A.
FARMACÉUTICA
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
N° 12.027

Figura 9.

9. Extraer suavemente el endoceptor del útero. Cortar los hilos dejando unos 2 cm visibles fuera del cérvix (figura 10).

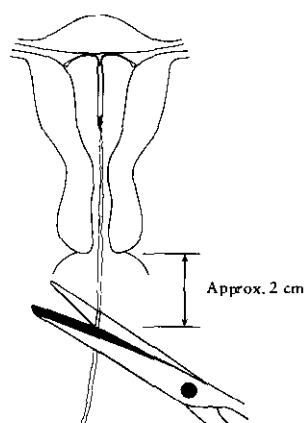


Figura 10

¡IMPORTANTE!

Si sospecha que el sistema no está correctamente colocado, verifique la posición (p.ej., por medio de ultrasonido). Retire el sistema si el mismo no se encuentra situado completamente en la cavidad uterina. No debe reinsertarse un sistema extraído.

EXTRACCIÓN DE MIRENA

Mirena puede extraerse con pinzas tirando de los hilos para la extracción.

OBSERVACIONES ESPECIALES

En las mujeres en edad fértil que no deseen quedar embarazadas, Mirena debe extraerse durante la menstruación, siempre y cuando exista un ciclo menstrual. De lo contrario, la anticoncepción debe asegurarse con otros métodos (p.ej., condones), empezando por lo menos 7 días antes de la extracción. Si la mujer no presenta menstruación, deberá usar también métodos anticonceptivos de barrera, comenzando siete días antes de la extracción y continuar con ellos hasta que su menstruación reaparezca.

DAVER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

RICARDO GUTIERREZ (516056HD) MUNRO
JOSÉ LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECCION GENERAL DE SALUD
MUNICIPIO DE SAN CARLOS, GUAYAS, 27

125

Después del retiro de Mirena, debe verificarse que el sistema esté intacto. Se han notificado durante retiros dificultosos casos aislados de deslizamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales y su ocultamiento dentro del cilindro. Esta situación no requiere intervención posterior una vez que la integridad del DIU ha sido comprobada. Los botones en los extremos de los brazos por lo general evitan el desprendimiento total del cilindro de la estructura T.

También puede insertarse un nuevo Mirena inmediatamente después de la extracción. En este caso no se necesita ninguna protección adicional.

VALERIA VILDBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

RICARDO GARCIA GONZALEZ (EJECUTIVO) GUERO
JOSE LUIS GONZALEZ
FARMACÉUTICO
DISCIPULO TECNICO
MATRICULA NACIONAL IP 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527