

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

Mirena sistema intrauterino 20 microgramos/24 horas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levonorgestrel 52 mg.

Potencia: La tasa inicial de liberación es 20 microgramos /24 horas¹.**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Sistema intrauterino de liberación (SIL).

El SIL de levonorgestrel (LNG) se compone de un núcleo blanco o casi blanco de fármaco cubierto con una membrana opaca, la que está montada sobre el brazo vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo T tiene un asa en el extremo del brazo vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción están unidos al asa. El brazo vertical del SIL está cargado en el tubo de inserción en el extremo del insertor. El SIL y el insertor están esencialmente exentos de impurezas visibles.

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

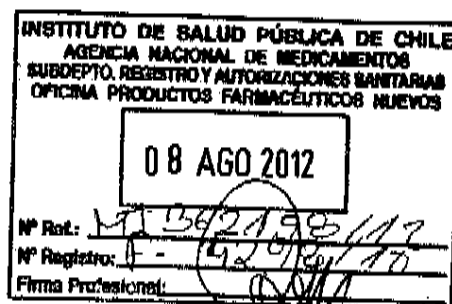
Anticoncepción

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

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

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

Mirena se inserta en la cavidad uterina y es eficaz durante cinco años.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

La velocidad de disolución *in vivo* es aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a 10 µg/24 horas después de cinco años. La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de unos 14 µg/24 horas durante el tiempo de cinco años².

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

Mirena, si se inserta conforme a las instrucciones de inserción, tiene una tasa de fracasos de aproximadamente 0.2% en 1 año y una tasa acumulada de fallos de aproximadamente 0.7% en 5 años²⁶.

- Inserción y extracción/sustitución

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que insertar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación. Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de aborto de primer trimestre.^{3 4}

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas después del parto⁵. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o hemorragia durante o después de la inserción, una exploración física y ecográfica deben realizarse inmediatamente para excluir una perforación.

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

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

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de cinco años. Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse durante la menstruación en la mujer en edad fértil, siempre que la menstruación sea la de un ciclo menstrual. Si el sistema es extraído en la mitad del ciclo y la mujer ha tenido relaciones sexuales en el plazo de una semana, se debe considerar el riesgo de un embarazo a menos que un nuevo sistema se inserte inmediatamente después de la extracción.

Después de la extracción de un Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino está intacto. Durante extracciones difíciles, se han comunicado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del DIU. Las

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

protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.⁶

- Instrucciones de uso y manejo

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

4.2.2 Información adicional sobre poblaciones especiales; Error Mercado no definido.**4.2.2.1 Niñas y adolescentes**

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

4.2.2.2 Pacientes con insuficiencia hepática

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

4.2.2.3 Pacientes con insuficiencia renal

Mirena no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Embarazo conocido o sospechado;

Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;

Infección del aparato genital inferior;

Endometritis posparto;

Aborto aséptico durante los últimos tres meses;

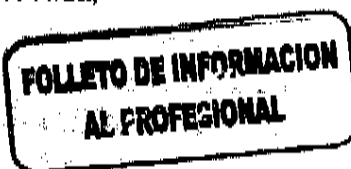
Cervicitis;

Displasia cervical;

Malignidad uterina o cervical;

Tumores dependientes de progestágenos;^{7 8 9 10}

Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;



Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

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

Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;

Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas indicadores de isquemia cerebral transitoria⁷
- cefalea excepcionalmente intensa^{7,0}
- ictericia^{7,8}
- aumento marcado de la presión arterial^{7,8}
- enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio^{7,0}

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa. Debe administrarse profilaxis antibiótica a estas pacientes cuando se inserta o extrae el SIL¹¹.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre^{7,0}. Sin embargo, no es necesario en general modificar el régimen terapéutico en las diabéticas que usan Mirena¹².

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas⁷.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres jóvenes nulíparas^{11,13}, ni para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Los datos disponibles demuestran que Mirena no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas menores de 50 años. Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.¹⁴

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico, de las mamas y una citología cervical. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Se debe de

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

determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia¹⁵. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.¹³ La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

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

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

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

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

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

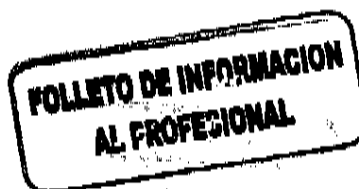
Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres, respectivamente¹⁶. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior. En las mujeres amenorreicas no es necesario repetir la prueba de embarazo a menos que esté indicada por otros signos de embarazo¹¹.

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^{17 10}.

Infección pélvica

El tubo de inserción ayuda a impedir la contaminación de Mirena con microorganismos durante la inserción y el insertor de Mirena ha sido diseñado para minimizar el riesgo de infecciones. En las usuarias de dispositivos intrauterinos de cobre, la tasa mayor de infecciones pélvicas ocurre durante el primer mes después de la inserción y disminuye más tarde¹⁹. Algunos estudios sugieren que la tasa de infección pélvica en usuarias de Mirena es menor que con los dispositivos intrauterinos que liberan cobre^{11 20 21 22}. Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual^{19 23}. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.



Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

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

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

Expulsión

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

Un Mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo.

Se debe instruir a la mujer sobre el modo de controlar los hilos de Mirena.

Perforación

Raramente puede ocurrir la perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la inserción y pueden disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema debe extraerse. El riesgo de perforaciones puede aumentar en inserciones posparto (ver 4.2 Posología y forma de administración), en mujeres en periodo de lactancia y en mujeres con útero retrovertido, fijo²⁴.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico²⁵. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. La tasa de embarazo ectópico con Mirena es aproximadamente 0,1% al año²⁶. Esta tasa es menor que en mujeres que no usan ningún método anticonceptivo (0.3-0.5% al año)²⁷. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico^{28 29}.

Pérdida de los hilos

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs****Quistes ováricos¹⁶**

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos dilatados no pueden distinguirse clínicamente de quistes ováricos. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena^{16 30 31 32 33}. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia²⁷.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los progestágenos puede aumentarse por el uso concomitante de sustancias conocidas que inducen las enzimas metabolizantes de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz)^{34 35}. No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Mirena, pero no se cree que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

4.6 Embarazo y lactancia**4.6.1 Embarazo**

Está contraindicado el uso de Mirena durante un embarazo existente o sospechado (ver 4.3 Contraindicaciones).

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

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona, debe tenerse en cuenta la posible presentación de efectos virilizantes en el feto^{36 37}. La experiencia clínica de los resultados de embarazos con Mirena *in situ* es limitada debido a la alta eficacia anticonceptiva, pero se le debe informar a la mujer que, hasta la fecha, no hay evidencia de anomalías congénitas causadas por el uso de Mirena, en casos en los que el embarazo se continúa hasta el término con Mirena *in situ*³⁸.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

4.6.2 Lactancia

Aproximadamente el 0.1% de la dosis de levonorgestrel es transferido al lactante durante la lactancia materna⁴⁰. Sin embargo, no es probable que haya un riesgo para el lactante con la dosis liberada de Mirena, cuando se inserta en la cavidad uterina^{39, 40}. No parece haber efecto adverso en el crecimiento o desarrollo del lactante cuando se usa Mirena después de seis semanas posparto³⁹. Los métodos con solo progestágeno no parecen afectar la cantidad⁴⁰ ni la calidad de la leche materna^{41, 42}. Hemorragia uterina se ha comunicado raramente en mujeres que usan Mirena durante la lactancia.

4.6.3 Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Efectos adversos⁴³

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y el 67% sangrado irregular después de la inserción posmenstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Concomitantemente, amenorrea se experimentó en el 0% y sangrado poco frecuente en el 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente⁴⁴.

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 año⁴⁵.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAM), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla 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

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

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 en pies de página.

Clase de órgano sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión, disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas	Distensión abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico	Enfermedad inflamatoria pélvica,	Perforación uterina	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

Clase de órgano sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No conocida
la mama	disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	endometriosis, cervicitis/ frotis de papanicola u normal, clase II		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso			Aumento de la presión arterial

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

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

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

Trastornos del aparato reproductor:

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

Trastornos mamarios:

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han comunicado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

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

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.

4.9 Sobredosis

No relevante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: G02BA03

Grupo farmacoterapéutico: DIU de plástico con progestágeno

Levonorgestrel es un progestágeno con actividad antiestrogénica usado en ginecología de varios modos: como el componente progestágeno en los anticonceptivos orales y en la terapia de sustitución hormonal o solo para la anticoncepción en las píldoras con solo progestágeno e implantes subdérmicos. Levonorgestrel también puede administrarse en la cavidad uterina con un sistema intrauterino de liberación. Esto permite una dosis diaria muy baja, pues la hormona se libera directamente en el órgano blanco.

Mirena tiene efectos progestágenos principalmente locales en la cavidad uterina. La alta concentración de levonorgestrel en el endometrio disminuye los receptores endometriales de estrógenos y progestágenos, insensibilizando el endometrio al estradiol circulante y se observa un potente efecto antiproliferativo^{46 47 48 49 50}. Durante el uso de Mirena se observan cambios morfológicos en el endometrio y una débil reacción local al cuerpo extraño⁵¹. El espesamiento del moco cervical impide el paso de los espermatozoides a través del canal cervical⁵². El medio local del útero y de las trompas inhibe la motilidad y función de los espermatozoides, evitando la fertilización^{53 54}. La ovulación es inhibida en algunas mujeres^{55 56}.

Se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Mirena en 5 estudios clínicos grandes con 3.330 mujeres usando Mirena. La tasa de fallas (índice de Pearl) era aproximadamente 0.2 % a 1 año y la tasa acumulada de fallas era aproximadamente 0.7% a los 5 años⁵⁷. La tasa de fallas también incluye embarazos debidos a expulsiones y perforaciones no detectadas. Eficacia anticonceptiva similar se ha observado en un estudio grande de farmacovigilancia con más de 17000 mujeres usando Mirena⁵⁸. El uso de Mirena no requiere el cumplimiento de la ingesta diaria por las usuarias, por tanto, las tasas de embarazo en el "uso típico" son similares a las observadas en ensayos clínicos controlados ("uso perfecto"). El uso de Mirena no altera el curso

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

de la fertilidad futura. Aproximadamente el 80 % de las mujeres que deseaban embarazarse concibieron en el plazo de 12 meses después de la extracción del sistema⁵⁹.

El patrón menstrual es resultado de la acción directa de levonorgestrel en el endometrio y no refleja el ciclo ovárico⁶⁰. No hay diferencias claras en el desarrollo folicular, la ovulación o la producción de estradiol y progesterona en las mujeres con diferentes patrones menstruales^{58 60}. En el proceso de inactivación de la proliferación del endometrio puede haber un aumento inicial del manchado durante los primeros meses de uso⁶⁰. Después de eso, la fuerte supresión del endometrio ocasiona la reducción de la duración y el volumen del sangrado menstrual durante el uso de Mirena⁶¹. El sangrado escaso se convierte frecuentemente en oligomenorrea o amenorrea. La función ovárica es normal y los niveles de estradiol se mantienen, incluso cuando las usuarias de Mirena son amenorreicas^{60 60}.

Mirena puede usarse satisfactoriamente en el tratamiento de la menorragia idiopática^{61 62 63 64}. En la mujer menorragica, la pérdida de sangre menstrual disminuyó en 62-94%^{65 66} al final de tres meses y en 71-95%^{65 67} al final de seis meses de uso⁶²; **Error! Marcador no definido.** En comparación con la resección o ablación endometrial, Mirena demostró igual eficacia en reducir la pérdida de sangre menstrual hasta dos años⁶⁸. La menorragia causada por fibroides submucosos puede responder menos favorablemente⁶¹. La hemorragia reducida aumenta la concentración de la hemoglobina en la sangre²⁰. Mirena también alivia la dismenorrea^{21 31}.

La eficacia de Mirena en la prevención de la hiperplasia endometrial durante el tratamiento continuo con estrógeno ha sido igualmente buena cuando se administra estrógeno oral o transdérmicamente⁶⁹. La tasa de hiperplasia observada durante el tratamiento con estrógeno solo es de un 20%⁷⁰. En estudios clínicos con un total de 634 usuarias perimenopáusicas y posmenopáusicas de Mirena, no se comunicaron casos de hiperplasia endometrial durante el periodo de observación que variaba de uno a de cinco años⁷¹.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El principio activo de Mirena es levonorgestrel. Levonorgestrel es liberado directamente en la cavidad uterina. La tasa de liberación *in vivo* de levonorgestrel es inicialmente de unos 20 µg/24 horas y disminuye a 10 µg/24 horas después de 5 años.⁷²

Absorción

Después de la inserción, el levonorgestrel es liberado en la cavidad uterina sin demora, en base a las determinaciones de la concentración sérica⁷³. La alta exposición local al fármaco en la cavidad uterina ocasiona un gran gradiente de concentración desde el endometrio al miometrio (gradiente endometrio a miometrio > 100 veces) y bajas concentraciones de levonorgestrel en suero (gradiente endometrio a suero > 1000 veces).⁷⁴

Distribución

Levonorgestrel se une no específicamente a la albúmina sérica y específicamente a las SHBG. Aproximadamente 1-2 % del levonorgestrel circulante está presente como esteroide libre y el 42-62 % está unido específicamente a las SHBG.⁷⁵ Durante el uso de Mirena, la concentración de las SHBG disminuye.⁷⁶ En consecuencia, la fracción unida a las SHBG disminuye durante el

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

tratamiento y la fracción libre aumenta. El volumen de distribución aparente medio de levonorgestrel es aproximadamente 106 L.⁷⁷

Después de la inserción de Mirena, el levonorgestrel es detectable en suero después de 1 hora. La concentración máxima se alcanza en 2 semanas después de la inserción. En concordancia con la tasa decreciente de liberación, la concentración sérica media de levonorgestrel disminuye desde 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 fértil con un peso superior a 55 kg.⁷⁸

Se ha demostrado que el peso corporal y la concentración de SHBG sérica afectan la concentración sistémica de levonorgestrel, es decir, el bajo peso corporal y/o la alta concentración de SHBG aumentan la concentración de levonorgestrel.⁷⁸ En las mujeres en edad fértil con un peso corporal bajo (37 a 55 kg) la concentración sérica mediana de levonorgestrel es aproximadamente 1.5 veces mayor.⁷⁸

En las mujeres posmenopáusicas que usan Mirena junto con un tratamiento estrogénico no oral, la concentración sérica mediana de levonorgestrel disminuye desde 257 pg/ml (percentiles 25 a 75: 186 pg/ml a 326 pg/ml) a los 12 meses a 149 pg/ml (122 pg/ml a 180 pg/ml) a los 60 meses.⁷⁹ Cuando Mirena se usa junto con un tratamiento estrogénico oral, la concentración sérica de levonorgestrel a los 12 meses aumenta hasta aprox. 478 pg/ml (percentiles 25 a 75: 341 pg/ml a 655 pg/ml)⁸⁰ debido a la inducción de las SHBG por el tratamiento estrogénico oral.

Biotransformación

Levonorgestrel es ampliamente metabolizado. Los metabolitos principales en el plasma son las formas no conjugada y conjugada de 3 α ,5 β -tetrahidrolevonorgestrel.⁸¹ En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, CYP3A4 es la enzima principal implicada en el metabolismo de levonorgestrel, CYP2E1, CYP2C19 y CYP2C9 pueden también estar implicadas, pero en menor grado.^{82 83}

Eliminación

La depuración total de levonorgestrel del plasma es aproximadamente 1.0 ml/min/kg.⁷⁷ Solo cantidades mínimas de levonorgestrel se eliminan en forma inalterada.⁸¹ Los metabolitos se excretan por las heces y la orina con un cociente de excreción de aproximadamente 1.⁸⁴ La semivida de excreción, representada principalmente por metabolitos, es aproximadamente 1 día.⁸⁴

Linealidad/no linealidad⁸⁵

La farmacocinética de levonorgestrel es dependiente de la concentración de SHBG, la que es influenciada por los estrógenos y andrógenos.^{75 86} Durante el uso de Mirena se observó una disminución media de SHBG de aproximadamente 30% , que ocasionó una disminución de levonorgestrel en suero, lo que indica una farmacocinética no lineal de levonorgestrel con respecto al tiempo. En base a la acción principalmente local de Mirena, no es de esperar ningún impacto en la eficacia de Mirena.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12 Reg. I.S.P. N° F-4298/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación preclínica de la seguridad no reveló ningún riesgo especial para el ser humano en base a los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinógeno de levonorgestrel. El levonorgestrel es un progestágeno bien establecido. El perfil de seguridad después de la administración sistémica está bien documentado. Un estudio en monas con liberación intrauterina de levonorgestrel durante 12 meses confirmó la actividad farmacológica local con buena tolerancia local y sin signos de toxicidad sistémica. En la coneja no se observó embriotoxicidad después de la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de la seguridad de los componentes elastoméricos del reservorio de hormona, de los materiales polietilénicos del producto y de la combinación de elastómero y levonorgestrel, teniendo como base la evaluación sobre toxicología genética en sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* y análisis de biocompatibilidad en ratón, cobaya, conejos y sistemas de ensayo *in vitro*, no reveló bioincompatibilidad.^{07 00 09 90 91}

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polietileno de baja densidad, sulfato de bario, elastómero de polidimetilsiloxano, membrana de polidimetilsiloxano, hilos de polietileno pigmentado con óxido e hidróxido de hierro, c.s.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja con un endoceptivo estéril y un endoceptor estéril intrauterino.

6.5 Instrucciones de uso / manipulación

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

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

En el envase se han incluido instrucciones especiales para la inserción. Mayor información puede obtenerse en el capítulo 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo", párrafo "inserción".

7. Referencias

- ¹ Allonen H, Lehtinen M, Tähtinen J. In vivo release of Levonorgestrel from the levonorgestrel-IUD. 1991; 1211
- ² Sommaráhl, Blom T, Oinonen, Kulmala, Rauramo I. Five year clinical performance of the new formulation of the levonorgestrel contraception with the new formulation compared to that with the original one. 1996; 102-89532-07
- ³ Heikkilä M, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Immediate postabortal insertion of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 26(3):245-259
- ⁴ Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36(2):169-179
- ⁵ Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 15(8):430-440
- ⁶ Schöndorf J. Justification Document October 09, 2008
- ⁷ McCann M F, Potter L S. Progestin only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6 Suppl 1):1-198
- ⁸ WHO. Improving access to quality care in family planning. 1996; 57-60
- ⁹ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-1727
- ¹⁰ Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(485-491)
- ¹¹ Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine devices. *Current Therapy in Endocrinology Metabol*. 1995; (5):253-257
- ¹² Rogovskaya S, Rivera R, Grimes D et al. Effect of a levonorgestrel releasing intrauterine system on women with type 1 diabetes: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:811-5
- ¹³ Chi I-C. The progestin-only pills and the levonorgestrel-releasing IUD: Two progestin-only contraceptives. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(4):872-889
- ¹⁴ Inki P, Schoendorf J. Justification document 033 for Mirena intrauterine delivery system: breast cancer risk in Mirena users. Changes from CCDS 13 to 14, 18-Mar-2011.
- ¹⁵ Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52(5):269-276
- ¹⁶ Inki P, Luukkainen T. Justification document 026 for Mirena intrauterine delivery system: ovarian cyst and oligomenorrhea. Changes from CCDS 13 to 14, 18-Mar-2011.
- ¹⁷ Andersson K, Mattson L-Å, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel - a new way of adding progestogen in hormonal replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79(8):983-987
- ¹⁸ Expert report, Mirena. Protection from endometrial hyperplasia during estrogen treatment therapy. 2000
- ¹⁹ Farley 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
- ²⁰ Campbell SJ, Cropsey KL, Matthews CA. Intrauterine device use in a high-risk population: experience from an urban university clinic. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 193.e1-193.e7.
- ²¹ Allonen H, Kulmala Y. Comparison of clinical performance and contraceptive efficacy of Nova-T and levonorgestrel IUD over five years. 1991; 1200
- ²² Grimes D A. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356(9234):1013-1019
- ²³ Luukkainen T, Nielsen N C, Nygren K-G, Pyörälä T. Nulliparous women, IUD and pelvic infection. *Ann Clin Res* 1979; 11:121-124
- ²⁴ Caliskan E et al. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contraception Repr Health Care* 2003; 8:150-155
- ²⁵ Tuomiyaara L, Kauppila A. Ectopic pregnancy: a case-control study of aetiological risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243(1):5-11

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12 Reg. I.S.P. N° F-4298/10
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIRENA SISTEMA INTRAUTERINO 20 mcg/24 hrs

- ²⁰ Kunz M. Calculation of Pregnancy Rates based on the Integrated Database Used for the Submission in Japan based on the 5 major contraception studies and 7 supportive studies. Bayer Schering Pharma Statistical Report 8/2007
- ²⁷ Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 79(2):291-298
- ²⁸ Backman T. et al. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:50-4
- ²⁹ Furlong A. Ectopic pregnancy when contraception fails. *J Repr Med* 2002; 47:881-5
- ³⁰ Robinson G, Bounds W, Kubba A, Adams J, Guillebaud J. Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel releasing intrauterine device. *British Journal of Family Planning* 1989; 14:131-132
- ³¹ Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/D and the Copper TCU 380AG intrauterine contraceptive devices. *Fertil Steril* 1994; 61(1):70-77
- ³² Pakarinen P I, Suvisaari J, Luukkainen T, Lähteenmäki P. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997; 68(1):59-64
- ³³ Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998 1998; 13(12):3379-3383
- ³⁴ Back D J, Orme M L. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18(6):472-484
- ³⁵ Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic Interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(6):470-493
- ³⁶ Report No. B524, Embryo/fetal toxicity and teratogenic potential study of levonorgestrel administered via a silastic intrauterine device to pregnant New Zealand White Rabbits. Argus Research Lab., Study No. 116-001, 16 Oct 1984
- ³⁷ Seiberl B., Summary: Toxicological experiments with levonorgestrel (ZK18206). Schering Experimental Toxicology, 7 March 2000.
- ³⁸ Periodic Safety Update Report. Mirena (levonorgestrel intrauterine system). 2001
- ³⁹ Shamaash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005;72:346-51
- ⁴⁰ Heikkilä M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 25(1):41-49
- ⁴¹ Virutamasen P, Leepipatpaiboon S, Kriengsinyot R et al. Pharmacodynamic effects of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) administered to lactating women on their male infants. *Contraception* 1996; 54(3):153-157
- ⁴² WHO. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. *Stud Fam Plann* 1988; 19(6 Pt 1):361-369
- ⁴³ Schoendorf J, Lukkarl-Lax E. Justification Document 027 for Mirena Intrauterine delivery system: Section 4.8 Undesirable effects; changes from CCDS version 13 to 14, 18-Mar-2011.
- ⁴⁴ Suvisaari J, Lähteenmäki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1996 Oct;54(4):201-8.
- ⁴⁵ Villikka K. Expert report on the clinical documentation to the application for drug marketing approval of Mirena. Protection from endometrial hyperplasia during estrogen replacement therapy. LE 102-96965(-03); 1-Apr-2003.
- ⁴⁶ Critchley H O, Wang H, Kelly R W, Gebble A E, Glasier A F. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13(5):1210-1217
- ⁴⁷ Jones R L, Critchley H O. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl. 3):162-172
- ⁴⁸ Zhu P, Liu X, Luo H et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14(4):970-975
- ⁴⁹ Salmi A, Pakarinen P, Peltola A M, Rutanen E M. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of c-JUN, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(12):1110-1105

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

- ⁶⁰ Hurskainen R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen E-M. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometria of menorrhagic women: Effects of intrauterine levonorgestrel. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(11):1013-1018
- ⁶¹ Silverberg S G, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson C G, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5(3):235-241
- ⁶² Jonsson B, Landgren B-M, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991; 43:447-458
- ⁶³ Ortiz M E, Croxatto H B. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36:37-53
- ⁶⁴ Videla-Rivero L, Etchepareborda J J, Kesseru E. Early Chorionic Activity in Women Bearing Inert IUD, Copper IUD and Levonorgestrel-Releasing IUD. *Contraception* 1987; 38(2):217-226
- ⁶⁵ Barbosa I, Bakos O, Olsson S E, Odland V, Johansson E D. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42(1):51-66
- ⁶⁶ Nilsson C G, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41(1):52-55
- ⁶⁷ Kunz M. Calculation of Pregnancy Rates based on the Integrated Database Used for the Submission in Japan based on the 5 major contraception studies and 7 supportive studies. *Bayer Schering Pharma Statistical Report* 8/2007
- ⁶⁸ Blom T. Evaluation of continuation and contraceptive efficacy of LNG IUS (MIRENA®) in a large postmarketing survey in Finland. *Leiras study report B085/LE102-95503-01*, 1998.
- ⁶⁹ Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46(6): 575-84.
- ⁷⁰ Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22(2):85-90
- ⁷¹ Scholten P C. Levonorgestrel IUD: Clinical performance and impact on menstruation. 1989; 1-93
- ⁷² Andersson K, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *British Journal Obstetrics and Gynaecology* 1990; 97:690-694
- ⁷³ Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R and Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet. Gynecol.* 2001; 108: 74-86.
- ⁷⁴ Lethaby A E, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestagen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Library* 2000
- ⁷⁵ Muenzen R. A multicenter, randomized, open label, parallel group, active control study to evaluate the efficacy and safety of LNG IUS (Mirena) as compared to medroxyprogesterone acetate during 6 cycles of treatment in patients with idiopathic menorrhagia. *Clinical Study Report A38313*, study no. 309849, 23 Jan 2009.
- ⁷⁶ Korpela I, Heikkilä A, Rauramo I, Oinonen M. Efficacy and safety of the levonorgestrel intrauterine system compared with oral norethisterone in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Leiras clinical study report B088/102-92549-01*, 1997.
- ⁷⁷ Elo I. Randomized Comparative Study of the Efficacy of the Levonorgestrel IUS and Oral Mefenamic Acid for the Treatment of Idiopathic Menorrhagia. Full Report Including both the Comparative Part of the Study and the Extended Follow-Up for the LNG IUS Group. *Schering Oy clinical study report A14096/102-93547-02*, 2003.
- ⁷⁸ Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1104-16.
- ⁷⁹ Riphagen F E. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: A review. *Climacteric* 2000; 3(3):199-211
- ⁸⁰ Whitehead M, Hillard TC and Crook D. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 75:59-76
- ⁸¹ Villikka K. Expert report on the clinical documentation to the application for drug marketing approval of Mirena. Protection from endometrial hyperplasia during estrogen replacement therapy. *LE 102-96965(-03)*; 1-Apr-2003.
- ⁸² Lyytikäinen H. MIRENA® Intrauterine system / G00650A9 / -AC / -AD / DE00650 / Longterm In vivo dissolution of levonorgestrel from composition C and composition D. *Schering study report No. A15942_7.4.5_Version 2*, 2005
- ⁸³ Kojima Y. A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study of SH G 00650 A (Levonorgestrel Intrauterine System) in Parous Women Seeking Contraception to Evaluate its Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Profile When Inserted for 12 months. *Nihon Schering KK* 2003; *Clinical Study Report No A10982*.
- ⁸⁴ Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue Concentrations of Levonorgestrel in Women Using a Levonorgestrel-releasing IUD. *Clinical Endocrinol* 1982;17:529-536

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT362198/12

Reg. I.S.P. N° F-4298/10

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

- ⁷⁵ Kuhn W, Al-Yacoub G, Fuhrmeister A. Pharmacokinetics of levonorgestrel in 12 women who received a single oral dose of 0.15 mg levonorgestrel and, after a washout phase the same dose during one treatment cycle. *Contraception* 1992; 46:443-454
- ⁷⁶ Jia MC, Zhou LY, Ren S, Dong L, and Xiao B. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. *Adv Contraception* 1992;8:33-40
- ⁷⁷ Heuner A. Absolute bioavailability of levonorgestrel from Microlut and dose linearity of levonorgestrel pharmacokinetics in 18 healthy, young women. Schering 1994; Research Report A229
- ⁷⁸ Zurth C. Justification Document for Mirena Intrauterine delivery system: Changes from CCDS version 3 to 4, (A) Lactation, (B) Pharmacokinetics dated February 29, 2008
- ⁷⁹ Paldanius P. Combined hormone replacement therapy with subdermal estradiol implants and LNG IUS – Effects on hormone levels and climacteric symptoms. Leiras 1999; Clinical Study Report AW 96 (study 116-90513-04)
- ⁸⁰ Karjalainen J, Lehmuskoski M. Randomized comparative study on the efficacy of two different doses of intrauterine LNG and sequential oral medroxyprogesterone acetate in combination with continuous oral estradiol valerate to protect the endometrium from endometrial hyperplasia in postmenopausal women. Leiras 1998; Clinical Study Report AW61 (study 116-95536-02)
- ⁸¹ Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990; 42:87-96
- ⁸² Schultze-Mosgau M. In vitro metabolic studies of levonorgestrel (ZK 18206) with human liver microsomes. Schering 2001; Nonclinical Study Report A02495
- ⁸³ Back DJ et al. Effects of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinylestradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;38:219-225
- ⁸⁴ Humpel M, Wendt H, Dogs G, Weiß C, Rietz S and Speck U. Intraindividual Comparison of Pharmacokinetic Parameters of D-Norgestrel, Lynestrenol and Cyproterone Acetate In 6 Women. *Contraception* 1977;16:199-215
- ⁸⁵ Zurth C. Justification Document 037 for Mirena Intrauterine delivery system: Linearity/ non-linearity section; changes from CCDS version 13 to 14, 18-Mar-2011.
- ⁸⁶ Kuhn W, Al-Yacoub G, Fuhrmeister A. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in 9 women who received a low-dose oral contraceptive over a treatment period of 3 months and, after a wash-out phase, a single oral administration of the same contraceptive formulation. *Contraception* 1992;46:455-469
- ⁸⁷ Report No. B180, 9 months local and systemic tolerance study in monkeys with an intrauterine system inserted into the uterus. Schering AG, Experimental Toxicology, TXST19970167, 20 Aug 1999.
- ⁸⁸ Report No. 9725, One year local and systemic tolerance study with a levonorgestrel-releasing Intrauterine device in the rhesus monkey and determination of plasma concentration of levonorgestrel using a radioimmunoassay method. Schering AG, Experimental Toxicology, TX 82.200, KI 83 034, 19 Mar 1992
- ⁸⁹ Report No. B524, Embryo/fetal toxicity and teratogenic potential study of levonorgestrel administered via a silastic intrauterine device to pregnant New Zealand White Rabbits. Argus Research Lab., Study No. 116-001, 16 Oct 1984
- ⁹⁰ Scibert B, Summary: Toxicological experiments with levonorgestrel (ZK18206). Schering AG, Experimental Toxicology, 7 March 2000.
- ⁹¹ Björklund C., Nonclinical Expert Report Mirena, March 26, 2004

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**