FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Cada sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La tasa media de liberación es de 0,02 mg / 24 h durante el primer año.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación intrauterino (SLI).

El producto está formado por un núcleo blanco o casi blanco, recubierto por una membrana semiopaca, situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo blanco en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de color marrón se encuentran unidos al asa. La estructura en forma de T de Mirena contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X. El eje vertical del SLI se introduce en el tubo de inserción, en el extremo del insertor. El SLI y el insertor están esencialmente libres de impurezas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.
Menorragia idiopática.

4.2. Posología y forma de administración

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes geriátricos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado Mirena en mujeres con trastornos renales.

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mirena se inserta en la cavidad uterina. Es eficaz durante 8 años en la indicación de anticoncepción y durante 5 años en la indicación de menorragia idiopática. Para los tiempos de retirada/sustitución, ver el apartado “Retirada/Sustitución”.

Inserción y retirada/sustitución

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

Mirena incluye dentro del envase una tarjeta recordatorio para la paciente. Completar la tarjeta recordatorio para la paciente y entregarla a la paciente después de la inserción.

Inserción

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

Antes de la inserción, la paciente debe haber sido examinada cuidadosamente para poder detectar cualquier contraindicación a la inserción de SLI. El embarazo debe descartarse antes de la inserción. Antes de utilizar este producto debe considerarse la posibilidad de ovulación y de concepción. Mirena no está indicado para su empleo como anticonceptivo postcoital (ver sección 4.3 y sección 4.4 bajo Exploración/consulta médica).

Tabla 1: Cuándo insertar Mirena en mujeres en edad fértil

Inicio con Mirena	- Mirena debe insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. En este caso Mirena proporcionará protección anticonceptiva desde la inserción y no será necesario otro método anticonceptivo de apoyo. - Si la inserción en el plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación no es posible o si la mujer no experimenta ciclos menstruales regulares, Mirena puede ser insertado en cualquier momento del ciclo menstrual siempre que el profesional sanitario pueda excluir de forma fiable la posibilidad de una concepción previa. Sin embargo, en este caso, la protección anticonceptiva no está asegurada desde la inserción. Por tanto, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales en los siguientes 7 días para evitar el embarazo.
Inserción posparto después de la involución completa del útero	Adicionalmente a las instrucciones ya mencionadas al inicio de la tabla (Inicio con Mirena): Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas después del parto. Si la involución se retrasase considerablemente, habría que valorar esperar hasta las 12 semanas posparto.
Inserción después de un aborto producido durante el primer trimestre	Mirena se puede insertar inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre. En este caso no se necesita otro método anticonceptivo de apoyo.
Sustitución de Mirena	Mirena puede sustituirse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo menstrual. En este caso no se necesita otro

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	método anticonceptivo de apoyo.
Cambio desde otro método anticonceptivo (ej., anticonceptivos hormonales combinados, implantes)	- Mirena se puede insertar inmediatamente si se puede asegurar que la mujer no está embarazada. - Necesidad de anticoncepción de apoyo: Si han pasado más de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual, la mujer debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales o debe utilizar protección anticonceptiva adicional los siguientes 7 días.

Inserción inmediata posparto

Generalmente se recomienda realizar las inserciones posparto no antes de transcurridas 6 semanas después del parto. La inserción inmediata posparto (inserción inmediatamente después de la extracción de la placenta) solo puede ofrecerse en aquellos casos en los que forme parte de la práctica clínica aceptada localmente, siguiendo una evaluación individual de los beneficios y los riesgos, y se debe realizar por profesionales de la salud capacitados y con experiencia en inserción inmediata posparto.

Si corresponde, se debe asesorar a las mujeres en etapa prenatal sobre la disponibilidad de la inserción inmediata posparto, e informarles que conlleva un mayor riesgo de expulsión (ver sección 4.4 "Expulsión"), la cual puede pasar desapercibida. Como parte del asesoramiento, se debe aconsejar a las mujeres sobre la necesidad de un autoexamen después de 6-8 semanas y sobre métodos alternativos de anticoncepción para asegurar una toma de decisiones informada.

NOTA: El insertor proporcionado con Mirena no está indicado para la inserción inmediata posparto. Usar el insertor para inserción inmediata posparto aumentará la probabilidad de colocación incorrecta y expulsión.

Para la inserción inmediata posparto, retire Mirena del insertor cargando primero y luego liberando el SLI del insertor, e inserte según la práctica aceptada. Consulte la figura 2 y la figura 7 de las instrucciones de inserción sobre cómo cargar y liberar Mirena del insertor.

Información importante a tener en cuenta durante o después de la inserción

En caso de una inserción complicada y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción, se deberá considerar la posibilidad de perforación y se deberán tomar las medidas adecuadas como una exploración física y una ecografía.

Después de la inserción, la mujer debe ser re-examinada al cabo de 4 a 12 semanas para comprobar los hilos y asegurar que el dispositivo esté en la posición correcta. La exploración física sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial y se puede considerar la ecografía (ver sección 4.4).

Retirada/Sustitución

Anticoncepción: El sistema debe retirarse o sustituirse transcurridos 8 años.

Continuación de la anticoncepción después de la extracción

- Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se puede insertar un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción del sistema original.
- Si la usuaria no desea continuar usando el mismo método pero no desea un embarazo, en mujeres en edad fértil, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la mujer esté experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se retirase en cualquier otro momento del ciclo menstrual o si la mujer no estuviera experimentando ciclos regulares y la mujer hubiese mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, se debe considerar el riesgo de embarazo. Para asegurar una anticoncepción continuada, se debe utilizar un método barrera (como el preservativo) al menos 7 días antes de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

extracción. Después de la extracción, se debe utilizar inmediatamente el nuevo método anticonceptivo (seguir las instrucciones de uso del nuevo método anticonceptivo).

Menorragia idiopática: El sistema debe retirarse o sustituirse en caso de reaparición de los síntomas de menorragia idiopática. Si los síntomas no vuelven a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar el seguir utilizando el sistema. Retirar o sustituir después de 8 años como máximo.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con pinzas. El uso de una fuerza excesiva/instrumentos afilados durante la extracción puede provocar la rotura del sistema. Tras la extracción de Mirena, se debe examinar el sistema para asegurar que está intacto y que ha sido extraído por completo. Se han notificado casos individuales, durante retiradas difíciles, en los que el cilindro que contiene la hormona se ha deslizado por encima de los brazos horizontales, quedando éstos escondidos dentro del cilindro. Esta situación no requiere más intervención una vez se ha comprobado que el SLI está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales habitualmente previenen el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo en forma de T. Si los hilos no son visibles, determinar la localización del sistema vía ecografía u otro método. Si el sistema está en la cavidad uterina, éste podría extraerse mediante pinzas de tenáculo estrechas. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- cefaleas de intensidad excepcionalmente grave
- ictericia
- marcado incremento de la presión sanguínea
- enfermedades arteriales graves tales como ictus o infarto de miocardio
- tromboembolismo venoso agudo

Mirena debe ser usado con precaución en mujeres que presenten enfermedad cardíaca congénita o enfermedad valvular cardíaca con riesgo de endocarditis infecciosa.

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

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

Exploración / consulta médica

Previamente a la inserción, debe informarse a la mujer de la eficacia, los riesgos, incluyendo los signos y síntomas de estos riesgos tal como se describe en el prospecto, y efectos adversos de Mirena. Se debe realizar una exploración física, incluyendo examen pélvico y exploración de las mamas. Se debe realizar una citología del cuello uterino si es necesario, según la evaluación del médico. Debe descartarse la existencia de embarazo y la presencia de enfermedades de transmisión sexual, y tratarse de forma satisfactoria las infecciones genitales. Se deberán determinar el tamaño de la cavidad uterina y la posición del útero. Es especialmente importante situar Mirena en el fondo uterino para así asegurar una exposición homogénea del endometrio al progestágeno, para prevenir la expulsión y obtener la máxima eficacia. Por tanto, se han de seguir atentamente las instrucciones de inserción. Dado que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos (DIU), debe hacerse un énfasis especial en el aprendizaje de la técnica de inserción correcta.

Las instrucciones de inserción y el insertor proporcionados con Mirena no están indicados para la inserción inmediata posparto (ver sección 4.2).

La inserción y la retirada pueden asociarse a la aparición de algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar un desmayo por reacción vasovagal o la aparición de una crisis en pacientes epilépticas.

Debería efectuarse una revisión a las 4 - 12 semanas de la inserción. Puede considerarse la posibilidad de realizar una ecografía vaginal para determinar la posición correcta del sistema. En caso de que Mirena no pueda localizarse en la cavidad uterina, debe considerarse la expulsión o la perforación completa (véase el apartado “Perforación” más adelante) y puede recurrirse a la radiografía. A partir de ese momento, debe realizarse un nuevo examen una vez al año o con mayor frecuencia si está clínicamente indicado.

Mirena no debe emplearse como anticonceptivo postcoital.

Debido a que la aparición de hemorragia/ manchado irregular es común durante los primeros meses de tratamiento, se recomienda descartar la existencia de patología endometrial antes de la inserción de Mirena. Si la mujer continúa con el uso de Mirena, insertado previamente para anticoncepción, debe excluirse la patología endometrial si aparecen alteraciones en el sangrado tras el comienzo de la terapia de sustitución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estrogénica. Si aparecieran sangrados irregulares durante un tratamiento prolongado, deberían tomarse las medidas diagnósticas apropiadas.

Perforación

Puede producirse la perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por un anticonceptivo intrauterino, la mayoría de las veces durante la inserción, aunque puede no detectarse hasta algún tiempo después, y puede disminuir la eficacia de Mirena. En algunos de estos casos, el dispositivo puede estar situado fuera de la cavidad uterina. Dicho sistema debe extraerse; puede ser necesaria una intervención quirúrgica.

En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs (N=61.448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1,4 (IC 95%: 1,1 – 1,8) por cada 1.000 inserciones en la cohorte de Mirena y 1,1 (IC 95%: 0,7 – 1,6) por cada 1.000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre.

El estudio mostró que la lactancia en el momento de la inserción así como la inserción hasta 36 semanas después del parto están asociadas a un mayor riesgo de perforación (ver Tabla 2). Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU insertado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1.000 inserciones en la cohorte total del estudio observada a lo largo de 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres que tuvieron hijos).

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

Extendiendo el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N=39.009 mujeres a las que se insertó Mirena o el DIU de cobre, 73% de estas mujeres tenían información disponible durante los 5 años completos de seguimiento), la incidencia de perforación detectada a lo largo del periodo de 5 años fue 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por cada 1.000 inserciones. La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras la inserción, se debe realizar de nuevo una exploración siguiendo las recomendaciones de la sección "Exploración/consulta médica" incluida la consideración de utilizar la ecografía vaginal para determinar la posición correcta del sistema entre 4 y 12 semanas después; que pueden ser adaptadas a la situación clínica de las mujeres con factores de riesgo de perforación.

Pérdida de los hilos de extracción

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

Sangrado poco frecuente/amenorrea

En aproximadamente un 20% de las mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente un sangrado poco frecuente y/o amenorrea. Al final del año 8 de uso de Mirena, un 26% y 34% de las usuarias de Mirena experimentaron sangrado poco frecuente y amenorrea, respectivamente. De no producirse menstruación en el plazo de 6 semanas tras el comienzo de la menstruación previa, debe considerarse la posibilidad de embarazo. No es necesaria la repetición de la prueba de embarazo en usuarias amenorreicas a no ser que aparezcan otros síntomas de embarazo.

Infección pélvica

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

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

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

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

Expulsión

En ensayos clínicos con Mirena, para la indicación de anticoncepción, la incidencia de expulsión fue baja (<4% de las inserciones) y del mismo orden que la notificada para otros DIUs y SLIs. El dolor y el sangrado pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa de Mirena. Sin embargo, un dispositivo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer sea consciente de ello, dando lugar a la pérdida de protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el volumen del flujo menstrual, un incremento de éste puede ser indicativo de expulsión.

El riesgo de expulsión aumenta en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante (incluidas las mujeres que utilizan Mirena para el tratamiento del sangrado menstrual abundante).
- Mujeres con un IMC superior al normal en el momento de la inserción; este riesgo aumenta gradualmente con el aumento del IMC.
- Mujeres con inserción inmediata posparto (la literatura disponible estima que la tasa de expulsión está entre el 10% y 44%, ver sección 4.8).

Se debe asesorar a la mujer sobre los posibles signos de expulsión y sobre cómo comprobar los hilos de extracción de Mirena y recomendarle que se ponga en contacto con un profesional sanitario si no puede palpar los hilos. Debe utilizarse un anticonceptivo de barrera (como un preservativo) hasta que se confirme la localización de Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse, pudiendo insertarse uno nuevo en el momento de la extracción, siempre que se haya descartado el embarazo.

Cáncer de mama

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

Embarazo ectópico

El riesgo de embarazo ectópico es mayor en mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica. Se debería considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la zona inferior del abdomen, especialmente si se presenta acompañado de amenorrea o sangrado en mujeres amenorreicas. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Mirena es bajo debido a la reducida probabilidad total de embarazo en usuarias de Mirena comparado con las mujeres que no usan ningún anticonceptivo. En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes con un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue del 0,02%. En los ensayos clínicos, la tasa absoluta de embarazo ectópico con Mirena fue de aproximadamente 0,1% por año, en comparación con 0,3-0,5% por año en mujeres que no usaban ningún anticonceptivo. No obstante, si una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico aumenta.

Folículos aumentados

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

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

Trastornos psiquiátricos

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su profesional sanitario en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Información relevante sobre algunos de los componentes de Mirena

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

Precauciones en el momento de la retirada

El uso de fuerza excesiva/instrumentos afilados durante la extracción puede provocar la rotura del sistema (ver sección 4.2). Tras la extracción de Mirena, se debe examinar el sistema para asegurarse de que está intacto y que se ha extraído por completo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se pueden producir interacciones con medicamentos inductores o inhibidores de las enzimas microsomales, lo que puede ocasionar un aumento o disminución del aclaramiento de hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de levonorgestrel:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbacepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y los productos que contienen hierba de San Juan.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se conoce la influencia de estos medicamentos sobre la eficacia anticonceptiva de Mirena, pero no se cree que revista mayor importancia debido a su mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de levonorgestrel:

Cuando se administra junto con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestina.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de levonorgestrel (inhibidores enzimáticos):

Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A4 como los antifúngicos azoles (p. ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Además, no se puede excluir un mayor riesgo de efectos virilizantes en el feto femenino debido a la exposición intrauterina a levonorgestrel. Se han dado casos aislados de masculinización de los genitales externos del feto femenino tras la exposición local a levonorgestrel durante el embarazo con un SLI de LNG colocado.

Lactancia

La dosis diaria de levonorgestrel y las concentraciones en sangre son menores con Mirena que con cualquier otro anticonceptivo hormonal, aunque se ha encontrado levonorgestrel en la leche materna. Durante la lactancia se transfiere aproximadamente el 0,1% de la dosis de levonorgestrel. Durante la lactancia no se recomiendan los anticonceptivos hormonales como método de primera elección, considerándose los métodos anticonceptivos sólo progestágenos de segunda elección, después de los métodos anticonceptivos no hormonales.

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

Fertilidad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

En mujeres fértiles, el número medio de días de manchado/mes disminuye gradualmente de nueve a cuatro días durante los seis primeros meses de uso. El porcentaje de mujeres con sangrado prolongado (más de ocho días) disminuye de un 20% a un 3% durante los tres primeros meses de uso. En ensayos clínicos, durante el primer año de empleo, un 17% de las mujeres experimentó amenorrea de al menos tres meses de duración. Al final del año 8 de uso de Mirena, un 3% y 10% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y hemorragia irregular, respectivamente; un 34% de las usuarias de Mirena sufren amenorrea y un 26% hemorragia irregular.

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

La tabla 3 enumera las reacciones adversas mediante el *MedDRA system organ classes* (MedDRA SOCs). Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos.

Tabla 3: reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/ depresión, nerviosismo, disminución de la líbido		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña	
Trastornos vasculares		Mareos		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia, hirsutismo,	Rash, urticaria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			prurito, eczema, cloasma/ hiperpigmentación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Quistes ováricos benignos Hemorragia uterina/ vaginal incluido manchado, oligomenorrea, amenorrea.	Dolor pélvico, dismenorrea, flujo vaginal, vulvovaginitis, mastalgia, dolor de mama, expulsión del DIU*	Perforación uterina** Enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, cervicitis/ frotis normal de Papanicolau, clase II	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		

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

* "muy frecuentes" (≥ 1/10) cuando se realiza inserción inmediata posparto. La literatura disponible estima que la tasa está entre el 10% y 44%.

** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con Mirena en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia la frecuencia de perforación fue "rara".

Un estudio realizado por separado con 362 mujeres que utilizaron Mirena durante más de 5 años, mostró un perfil de reacciones adversas consistente durante los años 6 a 8.

Infecciones e Infestaciones

Se han notificado casos de septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción de un DIU (ver sección 4.4).

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de cáncer de mama (frecuencia no conocida, ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: DIU plásticos con progestágenos, código ATC: G02BA03.

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

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

Se ha estudiado la eficacia anticonceptiva de Mirena en 5 amplios estudios clínicos con 3.330 usuarias de Mirena. La eficacia anticonceptiva durante un uso prolongado más allá de 5 años ha sido estudiada en un estudio clínico con 362 mujeres que utilizaron Mirena, donde 221 mujeres completaron hasta el año 8 del estudio. Durante los años 6 a 8 del uso de Mirena, el Índice de Pearl fue 0,28 [95% CI (0,03; 1,00)]. La eficacia anticonceptiva de Mirena se resume en la tabla 4.

Tabla 4: Tasa de Fallo Acumulado (%) e Índice de Pearl

Año	**Tasa de Fallo Acumulado (%)* (95%CI)**	**Índice de Pearl (95%CI)**
Eficacia Anticonceptiva durante 1 a 5 años (N= 3330, Datos agrupados de ensayos en anticoncepción hasta 5 años)		
Año 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Años 1 a 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Eficacia Anticonceptiva durante 6 a 8años (N= 362, Ensayo de Extensión Mirena)		
Año 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Año 7		0,40 (0,01; 2,25)
Año 8		0,00 (0,00; 1,90)
Años 6 a 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Método Kaplan Meier

La tasa de fallo también incluye embarazos debidos a expulsiones no detectadas y perforaciones. En un amplio estudio post-comercialización con más de 17.000 usuarias de Mirena se ha observado una eficacia anticonceptiva similar. Debido a que el uso de Mirena no requiere un cumplimiento de toma diaria por parte de las usuarias, las tasas de embarazo en "uso típico" son similares a las observadas en ensayos clínicos controlados ("uso perfecto").

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La sustancia activa de Mirena es levonorgestrel. Levonorgestrel se libera directamente en la cavidad uterina. En la tabla 5 se presentan las tasas estimadas de liberación *in vivo* para diferentes momentos.

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

Tiempo	**Tasa estimada de liberación *in vivo* [microgramos/24 horas]**
24 días después de la inserción	21
60 días después de la inserción	21
1 año después de la inserción	19
3 años después de la inserción	14
5 años después de la inserción	11
8 años después de la inserción	7
Media a lo largo del primer año	20
Media a lo largo de 3 años	18
Media a lo largo de 5 años	15
Media a lo largo de 8 años	13

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción

Después de su inserción, se libera levonorgestrel en la cavidad uterina inmediatamente según las mediciones de la concentración sérica. Más del 90% de levonorgestrel liberado se encuentra disponible sistémicamente.

Después de la inserción de Mirena, el levonorgestrel es detectable en suero/plasma después de 1 hora. Las concentraciones máximas se alcanzan dentro de las dos semanas posteriores a la inserción y aumenta a aproximadamente 180 ng/l (CV 38,3%). En concordancia con la tasa de liberación decreciente, la media geométrica de la concentración sérica/plasmática de levonorgestrel decrece continuamente, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Concentraciones plasmáticas totales de LNG

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

La alta exposición local al medicamento en la cavidad uterina, conduce a un alto gradiente de concentración vía el endometrio al miometrio (gradiente del endometrio al miometrio >100 veces), y a bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (gradiente del endometrio al suero >1000 veces).

Distribución

Levonorgestrel se une de forma no específica a la albúmina sérica y de forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Menos del 2 % del levonorgestrel circulante está presente en forma de esteroide libre. El levonorgestrel se fija con elevada afinidad a la SHBG. Por consiguiente, los cambios de la concentración sérica de SHBG ocasionan un aumento (a mayores concentraciones de SHBG) o una disminución (a menores concentraciones de SHBG) de la concentración sérica total de levonorgestrel. La concentración de SHBG disminuyó en una media de un 20 % aproximadamente durante los primeros dos meses después de la inserción de Mirena y permaneció estable a partir de entonces, aumentando sólo ligeramente hasta el final de los 8 años de uso.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Biotransformación

Levonorgestrel se metaboliza de forma extensa. Las vías de metabolización más importantes son la reducción del grupo Δ4-3-oxo y las hidroxilaciones en las posiciones 2α, 1β y 16β, seguido de la conjugación. La principal enzima implicada en el metabolismo oxidativo del levonorgestrel es el CYP3A4. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que las reacciones de biotransformación mediadas por CYP podrían ser de poca relevancia para el levonorgestrel comparado con la reducción y conjugación.

Eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de levonorgestrel depende de la concentración en SHBG que está influenciada por los estrógenos y andrógenos. Una reducción de la concentración de SHBG da lugar a una reducción de la concentración total de levonorgestrel sérico, indicando una farmacocinética no lineal del levonorgestrel en cuanto al tiempo. Debido a la acción principalmente local de Mirena, no se prevé que afecte a la eficacia de Mirena.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las evaluaciones preclínicas de seguridad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de seguridad farmacológicos, de farmacocinética, de toxicidad, de genotoxicidad y de potencial carcinogénico de levonorgestrel. Levonorgestrel es un progestágeno ampliamente conocido. El perfil de seguridad tras administración sistémica está bien documentado. Los estudios realizados en monos a los que se les administró levonorgestrel por vía intrauterina durante 9 a 12 meses, confirmaron la actividad farmacológica local con buena tolerancia y sin presentar signos de toxicidad sistémica. No se observó embriotoxicidad en conejos tras la administración intrauterina de levonorgestrel. La evaluación de seguridad de los componentes del elastómero del reservorio hormonal, de los materiales de polietileno del producto y de la combinación de elastómero y levonorgestrel, basada tanto en la valoración de la toxicología genética, mediante pruebas estándar *in vivo* e *in vitro*, como en ensayos de biocompatibilidad en ratones, ratas, cobayas, conejos y sistemas de evaluación *in vitro*, no han revelado incompatibilidad biológica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

NOTA: El insertor proporcionado con Mirena no está indicado para la inserción inmediata posparto. Usar el insertor para insercción inmediata posparto aumentará la probabilidad de colocación incorrecta y expulsión.
Para la inserción inmediata posparto, retire Mirena del insertor cargando primero y luego liberando el SLI del insertor, e inserte según la práctica aceptada. Consulte la figura 2 y la figura 7 de las instrucciones de inserción sobre cómo cargar y liberar Mirena del insertor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.158

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

12 de Diciembre de 2001 / 12 de Diciembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios