



Mirena[®]

levonorgestrel

APRESENTAÇÃO

Mirena[®] (levonorgestrel) é um endoceptivo, ou seja, um sistema intrauterino (SIU) com liberação de levonorgestrel, cuja taxa inicial de liberação é de 20 mcg/24 horas.

Apresenta-se em:

Cartucho contendo 1 blister estéril com 1 endoceptivo (SIU) e 1 insertor.

USO INTRAUTERINO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada endoceptivo (SIU) contém 52 mg de levonorgestrel e apresenta taxa inicial de liberação de 20 mcg/24h.

Excipientes: elastômero de polidimetilsiloxano, cilindro de polidimetilsiloxano, estrutura em T, fios de remoção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Contraceção, menorragia idiopática, prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos de eficácia contraceptiva com Mirena[®] (levonorgestrel) consistentemente demonstram a sua eficácia contraceptiva. A eficácia contraceptiva de Mirena[®] (levonorgestrel) foi estudada em três estudos clínicos nos quais participaram um total de 2.379 mulheres. Um ensaio comparou Mirena[®] (levonorgestrel) (n = 1.821) ao DIU de cobre (n = 937) por um período de cinco anos com um índice de Pearl resultante de 0,09 para Mirena[®] (levonorgestrel) e de 1,26 para o DIU de cobre. Após conclusão deste estudo, 168 mulheres do grupo de Mirena[®] (levonorgestrel) participaram de um segundo estudo e tiveram um novo SIU inserido por quatro anos. Resultados após 6.404 mulheres/mês de experiência revelaram um índice de Pearl igual à zero. Um terceiro estudo com Mirena[®] (levonorgestrel) foi não comparativo, e envolveu a participação de 390 mulheres por cinco anos com um índice de Pearl resultante de 0,24. Dados combinados destes três estudos clínicos forneceram 91.133 mulheres/mês de experiência. Houve um total de oito gestações, resultando em uma taxa de Pearl de 0,11.

A eficácia contraceptiva de Mirena[®] (levonorgestrel) foi estudada em cinco grandes estudos clínicos com 3.330 usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel). O índice de Pearl, que mede a eficácia, foi aproximadamente 0,2% de falha em um ano e o índice de falha cumulativo foi aproximadamente 0,7% em cinco anos. O índice de falha também inclui



gestações devido a expulsões e perfurações não detectadas. Foi observada eficácia contraceptiva semelhante em um grande estudo de pós-comercialização com mais de 17.000 mulheres usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel). Em um grande estudo coorte, prospectivo, comparativo, não-intervencional com um período de observação de um ano, incluindo mais de 43.000 usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel) o índice de Pearl de Mirena[®] (levonorgestrel) foi 0,06 (IC 95%: 0,04-0,09). Como o uso de Mirena[®] (levonorgestrel) não requer a adesão da ingestão diária pelas usuárias, os índices de gestação em “uso típico” são semelhantes àqueles observados em estudos clínicos controlados (“uso perfeito”).

O uso de Mirena[®] (levonorgestrel) não interfere na fertilidade futura. Cerca de 80% das usuárias que desejaram engravidar engravidaram no período de 12 meses após a remoção do endoceptivo (SIU).

Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser utilizado com bons resultados no tratamento de menorrágia idiopática. Em mulheres menorrágicas, o volume de sangramento menstrual diminui em 62-94% no final de três meses de uso e em 71-95% no final de 6 meses de uso. Mirena[®] (levonorgestrel) demonstrou eficácia semelhante na redução de perda sanguínea menstrual por até 2 anos comparado à ablação ou ressecção do endométrio. A menorrágia causada por leiomiomas submucosos pode responder de maneira menos favorável. A redução do sangramento aumenta a concentração de hemoglobina no sangue. Mirena[®] (levonorgestrel) também alivia a dismenorrea.

Mirena[®] (levonorgestrel) demonstrou ser eficaz na prevenção da hiperplasia endometrial durante tratamento estrogênico contínuo, tanto com a administração estrogênica por via oral como por via transdérmica. A taxa de hiperplasia observada na terapia estrogênica isolada é de aproximadamente 20%. Em estudos clínicos, com o total de 634 usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel) na perimenopausa e na pós-menopausa não foi relatado nenhum caso de hiperplasia endometrial durante o período que varia de um até cinco anos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O levonorgestrel é um progestógeno com atividade antiestrogênica utilizado em ginecologia de diversas formas: como componente progestogênico em contraceptivos orais e na terapia de reposição hormonal ou isoladamente para contracepção em pílulas contendo somente progestógeno e implantes subdérmicos. O levonorgestrel também pode ser administrado na cavidade uterina por meio de um endoceptivo (SIU), possibilitando a utilização de doses diárias muito baixas, uma vez que o hormônio é liberado diretamente no órgão-alvo.

Mirena[®] (levonorgestrel) apresenta efeitos progestogênicos, principalmente locais, na cavidade uterina. A elevada concentração de levonorgestrel no endométrio inibe os receptores endometriais de progesterona e estrogênio, tornando o endométrio insensível ao estradiol circulante e promovendo, assim, um intenso efeito antiproliferativo. Durante o uso de Mirena[®] (levonorgestrel), foram observadas alterações morfológicas do endométrio e uma fraca reação local do tipo corpo estranho. O espessamento do muco



cervical previne a passagem dos espermatozoides através do canal cervical. As condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, prevenindo a fertilização. Em algumas mulheres, a ovulação é inibida.

O padrão menstrual resulta da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e não reflete o ciclo ovariano. Não se observou diferença nítida no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões de sangramento. Durante o processo de inativação da proliferação do endométrio, pode ocorrer um aumento inicial de gotejamento durante os primeiros meses de uso. Após este período, a intensa supressão do endométrio ocasiona redução da duração e do volume de sangramento menstrual durante o uso de Mirena[®] (levonorgestrel). Um fluxo escasso frequentemente evolui para oligomenorreia ou amenorreia. A função ovariana permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel) apresentam amenorreia.

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

O princípio ativo de Mirena[®] (levonorgestrel) é o levonorgestrel. O levonorgestrel é diretamente liberado na cavidade uterina. Taxas de liberação *in vivo* estimadas para diferentes pontos de tempo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa de liberação *in vivo* estimadas para Mirena[®] (levonorgestrel)

Tempo	Taxa de liberação <i>in vivo</i> estimada (mcg/24h)
Inicial	20
1 ano após a inserção	18
5 anos após a inserção	10
Média sobre 5 anos	15

- Absorção

Após a inserção, Mirena[®] (levonorgestrel) libera levonorgestrel imediatamente na cavidade uterina, como comprovado pelas medições da concentração sérica. Mais de 90% do levonorgestrel liberado está disponível sistemicamente. Após 1 h da inserção de Mirena[®] (levonorgestrel), o levonorgestrel é detectável no soro. A concentração máxima é atingida dentro de duas semanas após a inserção. À medida que ocorre a diminuição do índice de liberação, a concentração sérica mediana de levonorgestrel diminui de 206 pg/mL (do 25^o a 75^o percentis: 151 pg/mL a 264 pg/mL) aos seis meses para 194 pg/mL (146 pg/mL a 266 pg/mL) aos 12 meses de uso e para 131 pg/mL (113 pg/mL a 161 pg/mL) aos 60 meses em mulheres em idade reprodutiva com peso corporal acima de 55 kg.

A elevada exposição local ao medicamento na cavidade uterina leva ao elevado gradiente de concentração a partir do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio/miométrio > 100 vezes) e a baixas concentrações séricas de levonorgestrel (gradiente endométrio/soro > 1.000 vezes).



Em mulheres pós-menopáusicas usando Mirena[®] (levonorgestrel) concomitantemente com tratamento estrogênico não oral, a concentração sérica mediana de levonorgestrel diminui de 257 pg/mL (25^o a 75^o percentis: 186 pg/mL a 326 pg/mL) aos 12 meses para 149 pg/mL (122 pg/mL a 180 pg/mL) aos 60 meses. Quando Mirena[®] (levonorgestrel) é utilizado junto com um medicamento a base de estrogênio por via oral, a concentração sérica de levonorgestrel aos 12 meses é aumentada para aproximadamente 478 pg/mL (25^o a 75^o percentis: 341 pg/mL a 655 pg/mL) devido à indução da SHBG pelo tratamento com estrogênio oral.

- Distribuição

O levonorgestrel liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e especificamente à SHBG (globulina de ligação a hormônios sexuais). Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente como esteroide livre. O levonorgestrel se liga com alta afinidade à SHBG. Consequentemente, alterações na concentração sérica de SHBG resultam em aumento (em altas concentrações de SHBG) ou diminuição (em baixas concentrações de SHBG) da concentração sérica total de levonorgestrel. A concentração de SHBG diminuiu, em média, cerca de 20-30% durante o primeiro mês de uso após inserção de Mirena[®], permaneceu estável durante o primeiro ano e aumentou levemente após o primeiro ano.

O volume médio aparente de distribuição de levonorgestrel é cerca de 106 L.

O peso corporal e a concentração sérica de SHBG demonstraram afetar a concentração sistêmica de levonorgestrel, ou seja, baixo peso corporal e/ou um elevado nível de SHBG aumenta a concentração de levonorgestrel. Em mulheres em idade reprodutiva com baixo peso corporal (37 a 55 kg) a concentração sérica mediana de levonorgestrel é aproximadamente 1,5 vezes maior.

- Biotransformação

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. As vias metabólicas mais importantes são a redução do grupo Δ^4 -3-oxo e as hidroxilações nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguidas da conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo de levonorgestrel. Dados *in vitro* disponíveis sugerem que as reações de biotransformação mediadas por CYP podem ser de menor relevância para o levonorgestrel, se comparadas à redução e conjugação.

- Eliminação

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 mL/min/kg. Apenas quantidades residuais de levonorgestrel são excretadas na forma inalterada. Os metabólitos são excretados junto com as fezes e a urina na proporção de aproximadamente 1. A meia-vida de excreção, a qual é representada principalmente por metabólitos, é de cerca de um dia.

- Linearidade/Não-Linearidade



A farmacocinética do levonorgestrel é dependente da concentração de SHBG, que é influenciada por estrogênios e androgênios. A diminuição da concentração de SHBG leva a redução da concentração sérica total de levonorgestrel, indicando farmacocinética não-linear do levonorgestrel, com relação ao tempo. Baseado na predominante ação local de Mirena[®] (levonorgestrel), nenhum impacto na eficácia deste produto é esperado.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

A avaliação de segurança pré-clínica não revelou risco especial para humanos com base em estudos de segurança farmacológica, farmacocinética, de toxicidade, de genotoxicidade e potencial carcinogênico de levonorgestrel.

Não foi observada embriotoxicidade em coelhas após administração intrauterina de levonorgestrel. A avaliação de segurança dos componentes do elastômero do reservatório hormonal, materiais de polietileno do produto e a combinação do elastômero e levonorgestrel, baseada tanto na avaliação de toxicologia genética em sistemas de teste padrão *in vitro* e *in vivo* quanto em testes de biocompatibilidade não revelou bioincompatibilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mirena[®] (levonorgestrel) não deve ser usado na presença de quaisquer das seguintes condições:

- **suspeita ou diagnóstico de gravidez;**
- **doença inflamatória pélvica atual ou recorrente;**
- **infecção do trato genital inferior;**
- **endometrite pós-parto;**
- **aborto infectado durante os últimos três meses;**
- **cervicite;**
- **displasia cervical;**
- **tumor maligno uterino ou cervical;**
- **tumores progestógeno-dependentes;**
- **sangramento uterino anormal não-diagnosticado;**
- **anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina;**
- **condições associadas ao aumento de susceptibilidade a infecções;**
- **doença hepática aguda ou tumor hepático;**
- **hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser usado com precaução após avaliação médica ou deve-se considerar a remoção do endoceptivo (SIU), se existirem quaisquer das seguintes condições ou se estas aparecerem pela primeira vez:

- **enxaqueca, enxaqueca focal com perda visual assimétrica ou outros sintomas indicativos de isquemia cerebral transitória;**



- cefaleia excepcionalmente intensa;
- icterícia;
- aumento acentuado da pressão arterial;
- doença arterial grave, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio.

Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser usado, com precaução, em mulheres que apresentam cardiopatia congênita ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa.

A administração de levonorgestrel em baixas doses pode afetar a tolerância à glicose. A glicemia deve ser controlada em usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel) que sejam diabéticas. No entanto, de modo geral, não há necessidade de alterar o regime terapêutico em usuárias diabéticas de Mirena[®] (levonorgestrel).

Sangramentos irregulares podem mascarar alguns sinais e sintomas de pólipos ou câncer endometriais; nestes casos medidas diagnósticas devem ser consideradas.

Mirena[®] (levonorgestrel) não é o método de primeira escolha para mulheres na pós-menopausa com atrofia uterina avançada.

Dados disponíveis demonstram que Mirena[®] (levonorgestrel) não aumenta o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa com idade inferior a 50 anos.

Devido à exposição limitada em estudos com Mirena[®] (levonorgestrel) na indicação de prevenção da hiperplasia endometrial durante terapia de reposição estrogênica, os dados disponíveis não foram suficientes para confirmar ou refutar risco de câncer de mama quando Mirena[®] (levonorgestrel) é usado para essa indicação.

➤ **Consulta / Exame médico**

Antes da inserção, a usuária deve ser informada sobre eficácia, riscos e reações adversas de Mirena[®] (levonorgestrel). Deve-se realizar exame médico, incluindo exame pélvico, e das mamas. Esfregaço cervical deve ser realizado conforme necessário, de acordo com a avaliação médica. Deve-se excluir a existência de gravidez e de doenças sexualmente transmissíveis e as infecções genitais devem ser adequadamente tratadas. Para período de inserção, ver seção “Posologia e Modo de usar”, para excluir possibilidade de gravidez. A posição do útero e o tamanho da cavidade uterina devem ser determinados. O posicionamento de Mirena[®] (levonorgestrel) no fundo do útero é particularmente importante para assegurar exposição uniforme do endométrio ao progestógeno, prevenir a expulsão e maximizar a eficácia. Portanto, as instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

Uma vez que a técnica de inserção de Mirena[®] (levonorgestrel) é diferente da dos dispositivos intrauterinos, deve-se dar atenção especial ao treinamento da técnica correta de inserção.

A inserção e remoção de Mirena[®] (levonorgestrel) podem estar associadas com dor e sangramento. O procedimento pode causar desmaio como reação vasovagal ou crise em paciente epilética.



A paciente deve ser reexaminada 4 a 12 semanas após a inserção e, posteriormente, uma vez por ano ou mais frequentemente, se for clinicamente indicado.

Mirena® (levonorgestrel) não é adequado para uso na contracepção de emergência (pós-coital).

Como sangramento irregular/gotejamento é comum durante os primeiros meses de terapia, recomenda-se excluir a existência de patologia endometrial antes da inserção de Mirena® (levonorgestrel).

Se a usuária permanecer com o endoceptivo (SIU) Mirena® (levonorgestrel) inserido anteriormente para contracepção, deve-se excluir a possibilidade de patologia endometrial no caso de ocorrência de alterações do sangramento após o início da terapia de reposição estrogênica.

Se ocorrer irregularidade de sangramento durante um tratamento prolongado, medidas diagnósticas apropriadas também devem ser empregadas.

➤ **Oligomenorreia / amenorreia**

Em mulheres em idade fértil, ocorre instalação gradual de oligomenorreia e amenorreia em 57% e 16% das mulheres durante o primeiro ano de uso, respectivamente. Se não ocorrer sangramento no período de seis semanas desde o início da menstruação anterior, a possibilidade de gestação deve ser considerada.

Em pacientes amenorreicas não é necessário repetir o teste de gravidez, a menos que outros sinais o indiquem.

Quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado em associação com terapia de reposição estrogênica contínua, instala-se gradualmente um padrão sem sangramento na maioria das mulheres durante o primeiro ano.

➤ **Infecção pélvica**

O insertor ajuda a proteger Mirena® (levonorgestrel) de contaminação por microrganismos durante o processo de inserção e o insertor de Mirena® (levonorgestrel) foi desenhado para minimizar o risco de infecções. Em usuárias de DIUs de cobre, a taxa mais elevada de infecções pélvicas ocorre durante o primeiro mês após a inserção e diminui posteriormente. Alguns estudos sugerem que a taxa de infecção pélvica em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é mais baixa do que a verificada com usuárias dos DIUs de cobre. Um dos fatores de risco conhecido para doença inflamatória pélvica é ter tido múltiplos parceiros sexuais. A infecção pélvica pode ter consequências sérias, e isto pode diminuir a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Assim como em outros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, pode ocorrer infecção grave ou sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após a inserção de dispositivo intrauterino (DIU), embora este evento seja extremamente raro.



Se ocorrer endometrite ou infecções pélvicas recorrentes, ou se uma infecção aguda for grave ou não responder ao tratamento adequado em alguns dias, Mirena[®] (levonorgestrel) deve ser removido.

Devem-se realizar exames bacteriológicos e manter acompanhamento, mesmo com sintomas discretos indicativos de infecções.

➤ **Expulsão**

Sintomas de expulsão parcial ou completa de qualquer dispositivo intrauterino podem incluir sangramento ou dor. No entanto, o sistema pode ser expelido da cavidade uterina sem que a usuária o perceba, levando à perda da proteção contraceptiva. Como o uso de Mirena[®] (levonorgestrel) diminui o fluxo menstrual, um aumento de fluxo pode indicar a ocorrência de expulsão do endoceptivo (SIU). O risco de expulsão é aumentado em:

- mulheres com história de sangramento menstrual intenso;
- mulheres com IMC (Índice de Massa Corporal) maior que o normal no momento da inserção; esse risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.

Informe a paciente sobre possíveis sinais da expulsão e instrua-a como proceder para checagem dos fios de Mirena[®] (levonorgestrel). Solicite que ela procure seu médico se os fios não puderem ser sentidos e que evite relações sexuais ou use método contraceptivo de barreira (como preservativo) até que a posição de Mirena[®] (levonorgestrel) seja confirmada.

A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de Mirena[®] (levonorgestrel).

Em caso de expulsão parcial, Mirena[®] (levonorgestrel) deve ser removido. Um novo endoceptivo (SIU) pode ser inserido no mesmo procedimento, contanto que a possibilidade de gravidez seja excluída.

➤ **Perfuração**

Pode ocorrer perfuração ou penetração no corpo uterino ou na cérvix pelo sistema intrauterino, mais frequentemente durante a inserção, embora exista a possibilidade de não ser detectado até um período após inserção, podendo ocorrer diminuição da eficácia de Mirena[®] (levonorgestrel). Caso isto ocorra, o endoceptivo (SIU) deve ser removido.

Em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional com usuárias de DIUs (n = 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência de perfuração foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por 1.000 inserções no estudo coorte inteiro; de 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8) por 1.000 inserções no braço de Mirena[®] (levonorgestrel), e de 1,1 (IC 95%: 0,7-1,6) por 1.000 inserções no braço do DIU de cobre. Estendendo o período observacional para 5 anos em um subgrupo deste estudo (n = 39.009 mulheres utilizando Mirena[®] (levonorgestrel) ou DIU de cobre), a incidência de perfuração detectada em qualquer momento durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por 1.000 inserções.



O estudo mostrou que lactação no momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram ambas associadas com um risco aumentado de perfuração (veja Tabela 2). Estes fatores de risco foram confirmados no subgrupo acompanhado por 5 anos. Ambos fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 2: Incidência de perfuração por 1.000 inserções para o estudo de coorte inteiro, observado por 1 ano, estratificado por lactação e tempo desde o parto, no momento da inserção (mulheres não nulíparas)

	Lactante no momento da inserção	Não lactante no momento da inserção
Inserção ≤ 36 semanas após o parto	5,6 (IC 95%: 3,9-7,9; n = 6.047 inserções)	1,7 (IC 95%: 0,8-3,1; n = 5.927 inserções)
Inserção > 36 semanas após o parto	1,6 (IC 95%: 0,0-9,1; n = 608 inserções)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1; n = 41.910 inserções)

O risco de perfurações pode estar aumentado em mulheres com útero retrovertido fixo.

➤ **Gravidez ectópica**

Mulheres com história prévia de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infecção pélvica apresentam risco aumentado de ocorrência de gravidez ectópica. Esta possibilidade deve ser considerada em caso de dores no abdome inferior, em especial quando ocorre simultaneamente ausência de sangramento ou quando mulheres amenorreicas apresentam sangramento. Em estudos clínicos, a taxa de gravidez ectópica com Mirena® (levonorgestrel) foi de aproximadamente 0,1% ao ano. Em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional com um período de observação de 1 ano, a taxa de gravidez ectópica com Mirena® (levonorgestrel) foi de 0,02%. Esta taxa é menor do que em mulheres que não utilizam qualquer método contraceptivo (0,3-0,5% ao ano). O risco absoluto de gravidez ectópica em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é baixo. No entanto, quando a mulher engravida durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), a probabilidade de ocorrer uma gravidez ectópica aumenta.

➤ **Perda dos fios de remoção**

Se, nos exames de acompanhamento, os fios de remoção do endoceptivo (SIU) não estiverem visíveis na cérvix, deve-se excluir a existência de gravidez. Os fios podem ter se deslocado para o interior do útero ou do canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Uma vez excluída a possibilidade de gravidez, os fios podem ser localizados, na maioria das vezes, por meio de sondagem



cuidadosa com um instrumento adequado. Caso não seja possível encontrá-los, deve-se considerar a possibilidade de expulsão ou perfuração. Exame ultrassonográfico pode ser utilizado para determinar a correta posição do endoceptivo (SIU). Se a ultrassonografia não estiver disponível ou não for bem sucedida, pode-se também empregar raio-X para localizar Mirena[®] (levonorgestrel).

➤ **Cistos ovarianos**

Como o efeito contraceptivo de Mirena[®] (levonorgestrel) deve-se principalmente por seu efeito local, são observados, com frequência, ciclos ovulatórios com ruptura folicular em mulheres em idade fértil. Algumas vezes, a atresia do folículo é retardada e a foliculogênese pode continuar. Estes folículos aumentados não podem ser diferenciados clinicamente de cistos ovarianos. Cistos ovarianos foram relatados como reação adversa, em aproximadamente 7% das usuárias de Mirena[®] (levonorgestrel). A maioria destes folículos é assintomática, no entanto, algumas vezes, podem ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maioria dos casos, os cistos ovarianos desaparecem espontaneamente dentro de dois a três meses de observação. Caso não ocorra, recomenda-se controle periódico com ultrassonografia e outras medidas diagnósticas/terapêuticas. Em casos raros, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

O uso de Mirena[®] (levonorgestrel) no caso de gravidez confirmada ou suspeita é contraindicado (ver item “Contraindicações”). Se ocorrer gravidez enquanto Mirena[®] (levonorgestrel) estiver sendo utilizado, recomenda-se a remoção do endoceptivo (SIU), uma vez que qualquer contraceptivo intrauterino que permaneça *in situ* pode aumentar o risco de abortamento e parto prematuro. A remoção de Mirena[®] (levonorgestrel) ou a sondagem do útero pode resultar em abortamento espontâneo. A possibilidade de gestação ectópica deve ser excluída. Se o endoceptivo (SIU) não puder ser cuidadosamente removido, a paciente deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências de nascimento prematuro da criança. O desenvolvimento destas gestações deve ser acompanhado cuidadosamente. A usuária deve ser instruída a relatar todos os sintomas que sugiram complicações da gestação, como dores abdominais do tipo câimbras acompanhadas de febre.

Houve casos isolados de masculinização da genitália externa de fetos femininos após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez nos casos em que o endoceptivo (SIU) permaneceu no local.

“Categoria X - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- Lactação



Cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel é transferida ao lactente durante a amamentação, mas é pouco provável que haja risco para o lactente com a dose liberada por Mirena[®] (levonorgestrel) inserido na cavidade uterina.

Não foram observados efeitos deletérios sobre o crescimento ou desenvolvimento da criança, com a utilização de Mirena[®] (levonorgestrel) iniciada seis semanas após o parto. Métodos contendo somente progestógeno parecem não afetar a quantidade ou qualidade do leite materno. Em casos raros, tem-se observado sangramento uterino em usuárias lactantes de Mirena[®] (levonorgestrel).

- Fertilidade

Após a remoção de Mirena[®] (levonorgestrel), a fertilidade da mulher retorna ao normal.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Não são conhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se verificar informações de bula de medicamentos usados concomitantemente para identificar potenciais interações.

- Efeitos de outros medicamentos sobre Mirena[®] (levonorgestrel)

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem ou inibem enzimas microsomais, o que pode resultar em aumento ou redução da depuração de hormônios sexuais.

- **Substâncias que aumentam a depuração de levonorgestrel**

Por exemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

A influência destes medicamentos na eficácia de Mirena[®] (levonorgestrel) não é conhecida, mas não se espera que seja de importância maior, considerando o mecanismo de ação local de Mirena[®] (levonorgestrel).

- **Substâncias com efeito variável na depuração do levonorgestrel**

Quando coadministrado com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease HIV/HCV e inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos podem aumentar ou reduzir as concentrações plasmáticas de progestina.

- **Substâncias que reduzem a depuração de levonorgestrel (inibidores enzimáticos)**

Por exemplo, inibidores de CYP3A4 potentes e moderados, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas de progestina.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade e da luz solar direta.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ Características organolépticas

Mirena[®] (levonorgestrel) é uma estrutura branca ou quase branca de polietileno em forma de “T” que, na sua haste vertical, apresenta um cilindro com uma mistura de polidimetilsiloxano e levonorgestrel. Este cilindro é coberto por outro cilindro de polidimetilsiloxano, que funciona como uma membrana, regulando a liberação de levonorgestrel. O sistema contém um total de 52 mg de levonorgestrel. Na extremidade inferior desta haste estão fixados os fios marrons que se destinam a remoção do sistema. A estrutura em “T” de Mirena[®] (levonorgestrel) contém sulfato de bário, que o torna visível em exame de raio X. O endoceptivo (SIU) e o insertor são essencialmente livres de impurezas visíveis.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Inserir uma unidade de Mirena[®] (levonorgestrel) na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por cinco anos. A taxa de liberação *in vivo* de levonorgestrel é de aproximadamente 20 mcg/24h inicialmente e é reduzida para aproximadamente 18 mcg/24h após um ano e para 10 mcg/24h após cinco anos. A taxa média de liberação de levonorgestrel é de cerca de 15 mcg/24h por até cinco anos.

Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser utilizado por mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal, em combinação com preparados estrogênicos orais ou transdérmicos sem progestógeno.

Mirena[®] (levonorgestrel), quando inserido conforme instruções para inserção, apresenta índice de falha de aproximadamente 0,2% em um ano e índice de falha cumulativo de aproximadamente 0,7% em cinco anos.

➤ Inserção e remoção/substituição

Em mulheres em idade fértil, Mirena[®] (levonorgestrel) deve ser inserido na cavidade uterina no período de sete dias após o início da menstruação. Neste caso, nenhum método contraceptivo adicional é necessário. Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser inserido em qualquer período do ciclo, se o médico estiver razoavelmente certo (conforme definido pela Organização Mundial da Saúde) de que a mulher não está grávida. Se a inserção for feita mais de sete dias após o início da menstruação, um método contraceptivo de barreira



deve ser utilizado ou a usuária deve abster-se de relações sexuais pelos próximos sete dias, para prevenir a gravidez. Deve ser considerada a possibilidade de ovulação e concepção antes de utilizar esse produto. Mirena[®] (levonorgestrel) não é adequado para uso como contraceptivo de emergência (pós-coital) (ver item “Advertências e Precauções”).

Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser substituído por um novo endoceptivo (SIU) em qualquer fase do ciclo. O endoceptivo (SIU) também pode ser inserido imediatamente após abortamento de primeiro trimestre.

As inserções no pós-parto devem ser adiadas até que o útero tenha involuído completamente, no entanto, não deve ser antes de seis semanas subsequentes ao parto. Caso a involução seja consideravelmente tardia, aguardar até 12 semanas subsequentes ao parto. Em caso de dificuldade na inserção e/ou dor eventual ou ainda sangramento durante ou após a inserção, a possibilidade de perfuração deve ser considerada e ações apropriadas devem ser realizadas, tais como exames físicos e de ultrassonografia.

Quando utilizado para proteção endometrial na terapia de reposição estrogênica, Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser inserido a qualquer momento em mulheres amenorreicas, ou durante os últimos dias de menstruação ou sangramento por privação.

Recomenda-se que Mirena[®] (levonorgestrel) seja inserido apenas por médicos que tenham experiência na inserção deste sistema e/ou que tenham sido treinados adequadamente para a inserção de Mirena[®] (levonorgestrel).

Mirena[®] (levonorgestrel) é removido puxando-se cuidadosamente os fios com uma pinça. Se os fios não estiverem visíveis e o endoceptivo (SIU) estiver na cavidade uterina, pode-se removê-lo usando um tenáculo (cânula) estreito. Este procedimento pode requerer dilatação do canal cervical ou outra intervenção cirúrgica.

Mirena[®] (levonorgestrel) deve ser removido após cinco anos de uso. Se a usuária desejar continuar empregando o método, um novo endoceptivo (SIU) pode ser inserido imediatamente no mesmo procedimento.

No caso de não se desejar uma gestação, a remoção deve ser realizada em até 7 dias após o início da menstruação em mulheres em idade fértil, caso a mulher esteja apresentando ciclos menstruais regulares. Se o endoceptivo (SIU) for removido em qualquer outro período durante o ciclo ou a mulher não esteja apresentando ciclos menstruais regulares, e a mulher tiver tido relação sexual no período de sete dias anteriores à retirada, ela apresenta risco de engravidar. Para garantir contracepção contínua, um novo sistema deve ser inserido imediatamente ou um método contraceptivo alternativo deve ser iniciado.

Após a remoção de Mirena[®] (levonorgestrel), deve ser verificado se o sistema está intacto. Durante remoções difíceis, foram reportados casos isolados nos quais o cilindro hormonal deslizou sobre as hastes laterais, trazendo-as para seu interior. Esta situação não requer intervenção adicional, desde que a integridade do endoceptivo (SIU) tenha sido verificada. As saliências arredondadas nas extremidades das hastes laterais geralmente previnem a separação do cilindro da estrutura em forma de T do SIU (Sistema Intrauterino).



➤ **Instruções de uso e manuseio**

Mirena[®] (levonorgestrel) é apresentado em acondicionamento estéril que não deve ser aberto até o momento da inserção. Cada endoceptivo (SIU) deve ser manuseado com precauções assépticas. Se a embalagem estéril estiver danificada, o endoceptivo (SIU) deve ser descartado.

➤ **Informações adicionais sobre populações especiais**

- Pacientes pediátricos

A eficácia e a segurança de Mirena[®] (levonorgestrel) foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. Não há indicações relevantes para o uso de Mirena[®] (levonorgestrel) antes da menarca.

- Pacientes idosas

Mirena[®] (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com idade acima de 65 anos.

- Pacientes com insuficiência hepática

Mirena[®] (levonorgestrel) é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou tumor hepático (ver item “Contraindicações”).

- Pacientes com insuficiência renal

Mirena[®] (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança:

Após a inserção de Mirena[®] (levonorgestrel), o padrão de sangramento menstrual é alterado na maioria das mulheres. Durante os primeiros 90 dias, sangramento prolongado foi relatado por 22% das mulheres e sangramento irregular por 67% das mulheres, após inserção pós-menstrual de Mirena[®] (levonorgestrel), diminuindo para 3% e 19% no final do primeiro ano de uso, respectivamente.

Concomitantemente, amenorreia foi relatada por 0% das mulheres e sangramento pouco frequente foi relatado por 11% durante os primeiros 90 dias, aumentando para 16% e 57% no final do primeiro ano de uso, respectivamente.

Quando Mirena[®] (levonorgestrel) é utilizado em combinação com terapia de reposição estrogênica contínua, o padrão amenorreico desenvolve-se gradualmente na maioria das mulheres durante o primeiro ano.

- Resumo tabulado das reações adversas:

As frequências das reações adversas relatadas com Mirena[®] (levonorgestrel) estão resumidas na tabela abaixo. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<$



1/1.000) e desconhecida.

A tabela a seguir relaciona as reações adversas conforme classificação por sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências estão baseadas na incidência dos eventos observados nos estudos clínicos para as indicações de contracepção e menorragia idiopática/ sangramento menstrual excessivo, incluindo 5.091 mulheres e 12.101 mulheres-anos.

As reações adversas nos estudos clínicos para a indicação prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica (incluindo 514 mulheres e 1.218,9 mulheres-anos) tiveram frequência similar, exceto nos casos especificados.

Tabela 3: Reações adversas

Classificação por Sistema Corpóreo	Muito Comum	Comum	Incomum	Raro	Frequência desconhecida
Distúrbios do Sistema imunológico					Hipersensibilidade incluindo “rash”, urticária e angioedema
Distúrbios Psiquiátricos		Humor deprimido/ Depressão			
Distúrbios do Sistema Nervoso	Cefaleia	Enxaqueca			
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal/ pélvica	Náusea			
Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos		Acne Hirsutismo	Alopecia		
Distúrbio músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e ósseos		Dor nas costas**			



Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Alterações no sangramento incluindo sangramento menstrual aumentado e diminuído, gotejamento (“spotting”), oligomenorreia e amenorreia, vulvovaginite*, corrimento genital*	Infecção do trato genital superior, cistos ovarianos, dismenorreia, dores nas mamas **, expulsão do contraceptivo intrauterino (completa ou parcial)	Perfuração uterina***		
Investigações					Aumento da pressão arterial

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação, sinónimos e condições relacionadas.

*Nos Estudos de prevenção endometrial: “comum”

**Nos Estudos de prevenção endometrial: “muito comum”

***Esta frequência é baseada em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional em usuárias de DIU, que demonstrou que a amamentação durante o momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco independentes para perfuração (ver item “Advertências e Precauções”). Em estudos clínicos com Mirena® (levonorgestrel) onde mulheres que estavam amamentando foram excluídas, a frequência de perfuração foi “rara”.

➤ **Condições da gravidez, puerpério e período perinatal**

Quando ocorre gravidez durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), o risco relativo de gravidez ectópica está aumentado.

➤ **Distúrbios do sistema reprodutivo**

Os fios de remoção podem ser sentidos pelo parceiro durante a relação sexual.

➤ **Distúrbios das mamas**



O risco de câncer de mama é desconhecido quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado para a indicação de “prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica”. Casos de câncer de mama foram relatados (frequência desconhecida, ver item “Advertências e Precauções”).

➤ **Danos, intoxicação e complicações durante o procedimento**

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os procedimentos de inserção ou remoção de Mirena® (levonorgestrel): dores, sangramentos, reações vasovagais relacionadas à inserção, como tonturas ou síncope. O procedimento pode precipitar convulsão em paciente epilética.

➤ **Infecções e infestações**

Foram relatados casos de sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após a inserção de dispositivo intrauterino (DIU) (ver item “Advertências e Precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”

10. SUPERDOSE

Não é relevante.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0106

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Oy

Turku – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP



C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

Venda sob prescrição médica

sac@bayer.com
SAC 0800 7021241

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/12/2020.

VE0320-CCDS25





Mirena[®]
levonorgestrel
20 mcg / 24 h

Endoceptivo (sistema intra-uterino – SIU)

Instruções para inserção

Atenção: Essas instruções referem-se ao insertor de Mirena[®] (levonorgestrel) em que os fios de remoção estão localizados dentro do cabo.

- **MIRENA[®] (LEVONORGESTREL) É PROVIDO DE UM INSERTOR EM EMBALAGEM ESTÉRIL QUE NÃO DEVE SER ABERTA ATÉ O MOMENTO DE SER USADO.**
- **NÃO REESTERILIZAR. MIRENA[®] (LEVONORGESTREL) É FORNECIDO PARA USO ÚNICO.**
- **UMA VEZ ABERTA A EMBALAGEM, O PRODUTO DEVE SER UTILIZADO OU DESCARTADO.**
- **NÃO UTILIZAR SE A EMBALAGEM INTERNA ESTIVER DANIFICADA OU ABERTA.**
- **NÃO INSERIR APÓS A DATA DE VALIDADE IMPRESSA NA EMBALAGEM.**

Antes da inserção, por favor, consultar as informações de prescrição na bula do Mirena[®] (levonorgestrel).

A embalagem externa de Mirena[®] (levonorgestrel) contém um cartão da paciente. Preencha este cartão e entregue-o à paciente, após a inserção.

Mirena[®] (levonorgestrel) deve ser inserido na cavidade uterina no período de até 7 dias após o início da menstruação ou imediatamente após abortamento de primeiro trimestre. A substituição por um novo Mirena[®] (levonorgestrel) pode ser efetuada em qualquer fase do ciclo.

Preparação para inserção:

- Realizar exame ginecológico para determinar o tamanho e a posição do útero, a fim de detectar qualquer sinal de infecção genital aguda ou outra contraindicação para a inserção de Mirena[®] (levonorgestrel) e excluir a existência de gravidez.

- Visualizar a cérvix com o auxílio de um espécúlo e promover assepsia cuidadosa da mesma e da vagina com solução antisséptica apropriada.
- Se necessário, solicitar ajuda de um auxiliar.
- Pinçar delicadamente o lábio anterior da cérvix com uma pinça apropriada, para estabilizar o útero, cuidando para não bloquear o canal cervical. Se o útero for retrovertido, pode ser mais apropriado pinçar o lábio posterior da cérvix. Uma ligeira tração na pinça poderá ser aplicada para retificar o canal cervical. A pinça deve permanecer nesta posição e uma ligeira tração contrária na cérvix deverá ser mantida durante todo o processo de inserção.
- Cuidadosamente introduzir o histerômetro através do canal cervical até o fundo da cavidade uterina para medir a profundidade e confirmar a direção do útero e para excluir qualquer evidência de anormalidades uterinas (por ex., septos, leiomiomas submucosos) – ou sistema contraceptivo intrauterino que não foi removido. Se encontrar dificuldade, considerar dilatação do canal. Se for necessário dilatação cervical, considerar utilização de analgésicos e/ou bloqueio paracervical.

Inserção:

1. Primeiramente, abrir o invólucro estéril (blíster) completamente (Figura 1). Para o manuseio do produto, utilizar luvas estéreis.

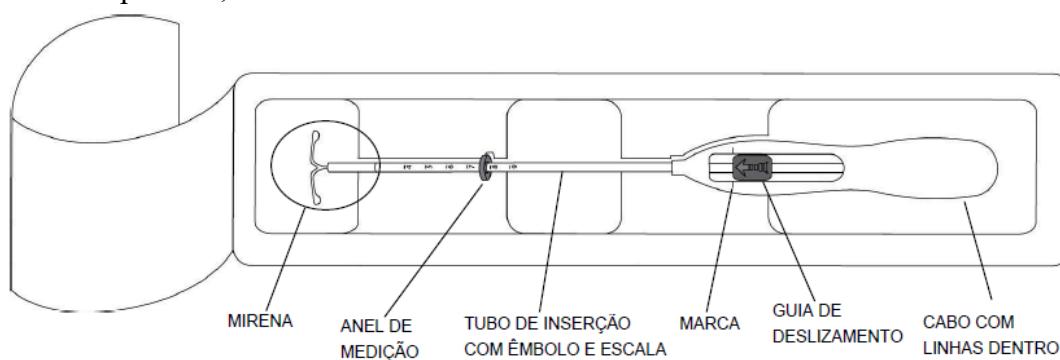


Figura 1



2. Empurrar a guia de deslizamento para frente até o fim, em direção ao Mirena[®] (levonorgestrel), para retraindo o endoceptivo (SIU) para dentro do tubo de inserção (Figura 2).

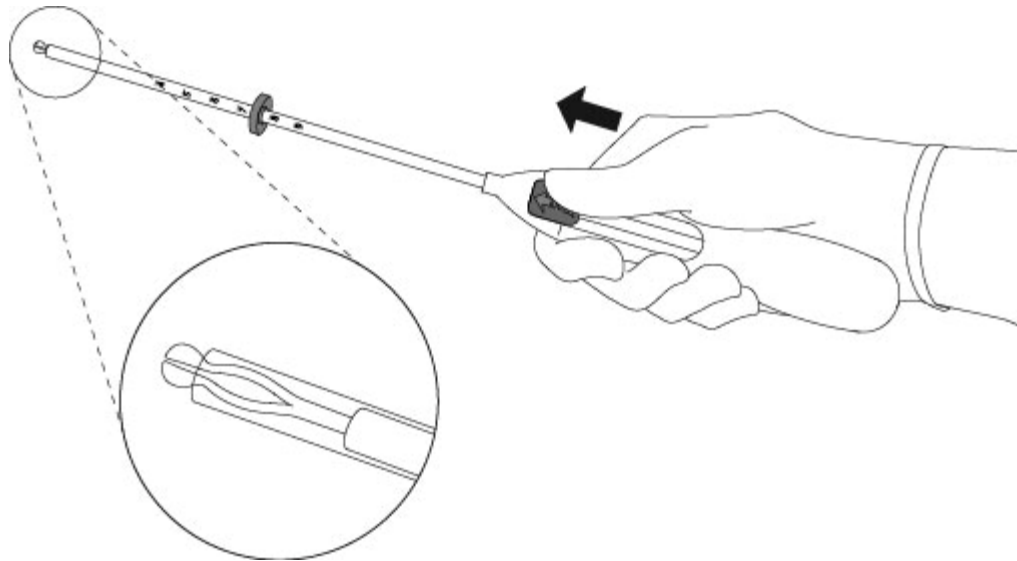


Figura 2

IMPORTANTE: Cuidado para não puxar a guia de deslizamento para baixo inadvertidamente. Isso poderia liberar prematuramente o Mirena[®] (levonorgestrel). Uma vez liberado, Mirena[®] (levonorgestrel) não poderá ser retraído novamente.

3. Manter a guia de deslizamento na posição com o polegar e com a outra mão, ajustar a borda distal do anel de medição para corresponder à medida da profundidade uterina obtida com o histerômetro (Figura 3).

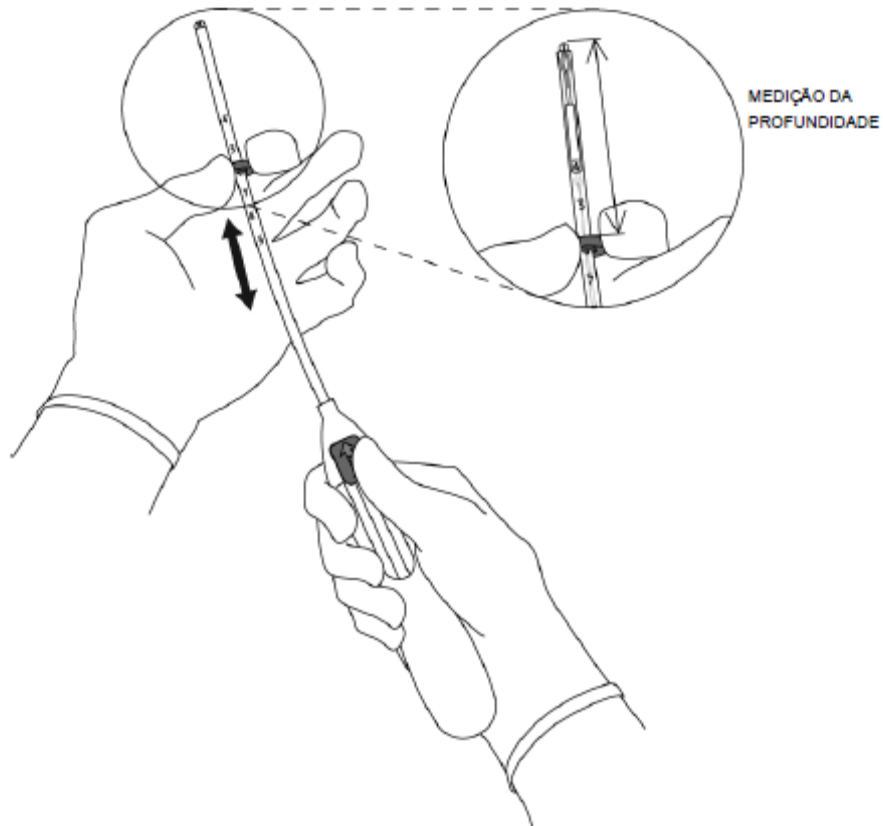


Figura 3

4. Mantendo a guia de deslizamento na posição com o polegar introduzir o insertor com cuidado através da cérvix até o anel de medição estar aproximadamente 1,5-2,0 cm da cérvix uterina (Figura 4).

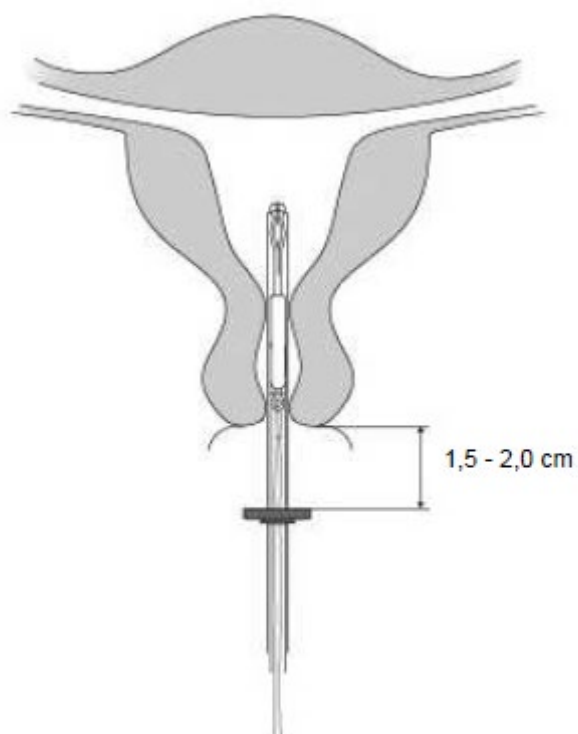


Figura 4

IMPORTANTE: Não forçar o insertor. Dilatar o canal cervical, se necessário.

5. Segurando firmemente o insertor, puxar a guia de deslizamento para trás até a marca, para abrir as hastes horizontais de Mirena[®] (levonorgestrel) (Figura 5). Aguardar 5-10 segundos para as hastes horizontais se abrirem completamente.

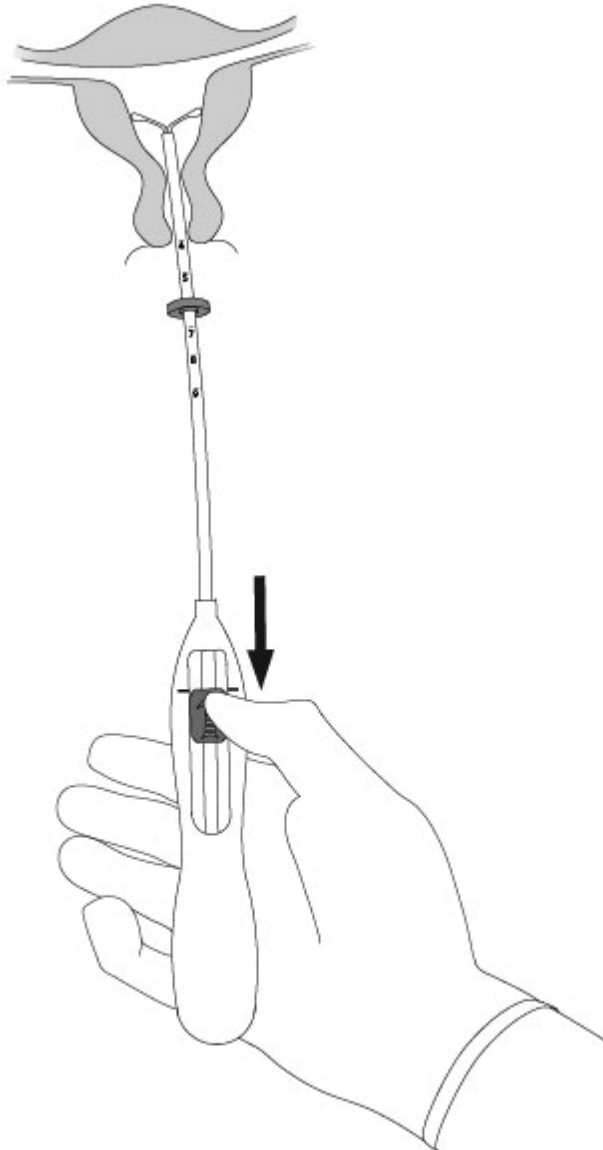


Figura 5

6. Empurrar gentilmente o insertor para o fundo do útero, até o anel de medição encostar na cérvix. Mirena[®] (levonorgestrel) está agora posicionado no fundo do útero (Figura 6).

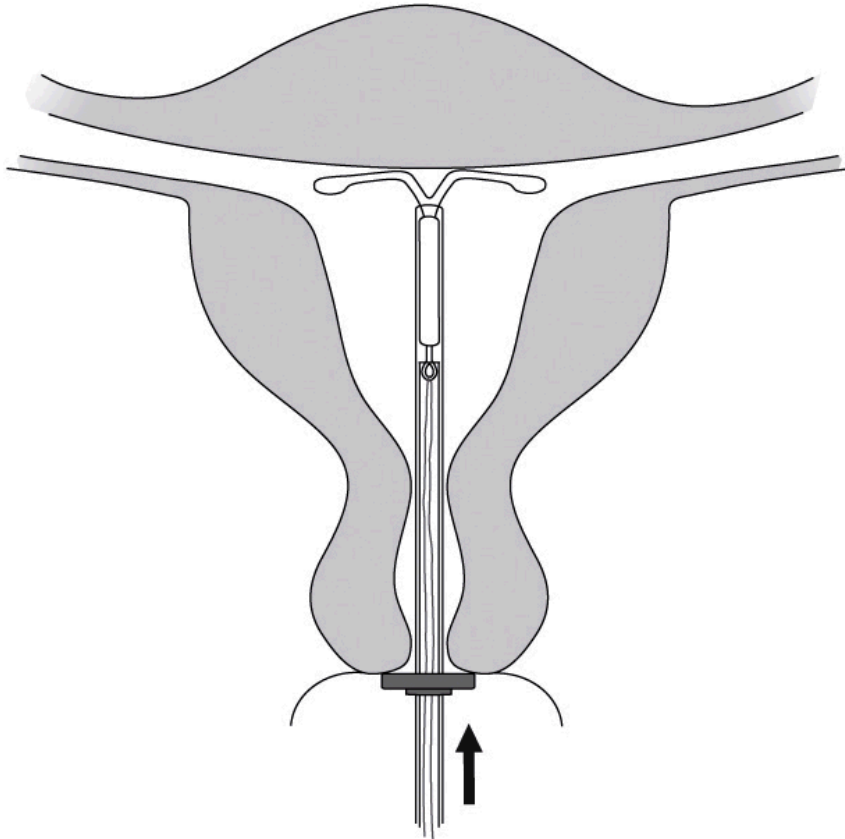


Figura 6

7. Segurando firmemente o insertor na posição, liberar o Mirena[®] (levonorgestrel) fazendo a guia de deslizamento retroceder por todo seu trajeto (Figura 7). Mantendo a guia de deslizamento na posição, remova gentilmente o insertor. Corte os fios deixando aproximadamente 2-3 cm visíveis para fora da cérvix.

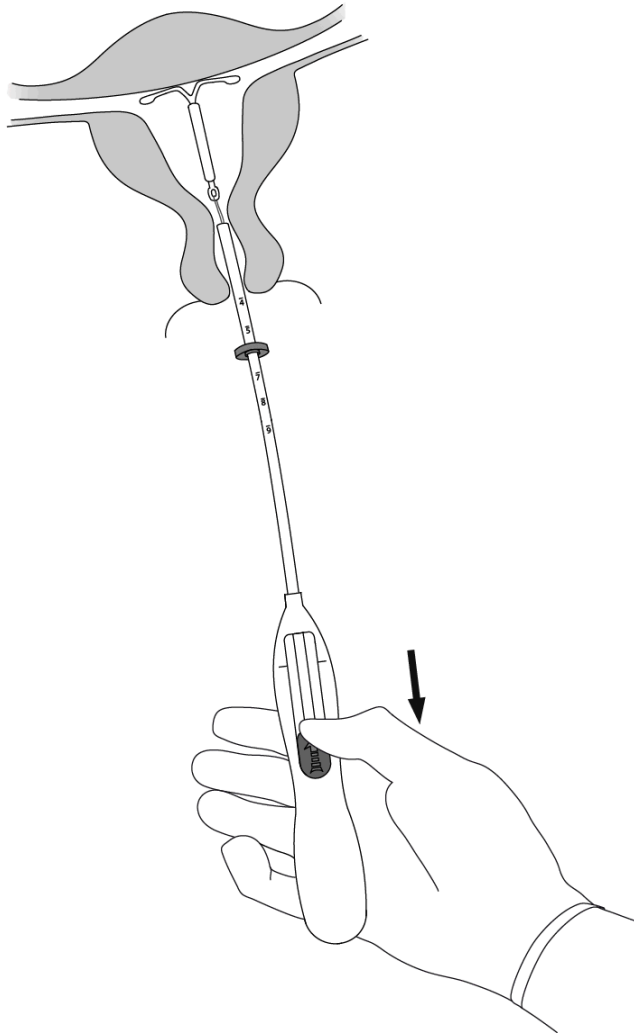


Figura 7

IMPORTANTE:

Caso suspeite de que Mirena[®] (levonorgestrel) não esteja na posição correta, verificar o posicionamento, por exemplo, com a ajuda do ultrassom. Remover o sistema caso este não esteja apropriadamente posicionado dentro da cavidade uterina. O endoceptivo removido não deve ser reinsertado.

Remoção / Substituição:

Mirena[®] (levonorgestrel) é removido puxando-se os fios de remoção com uma pinça (Figura 8).

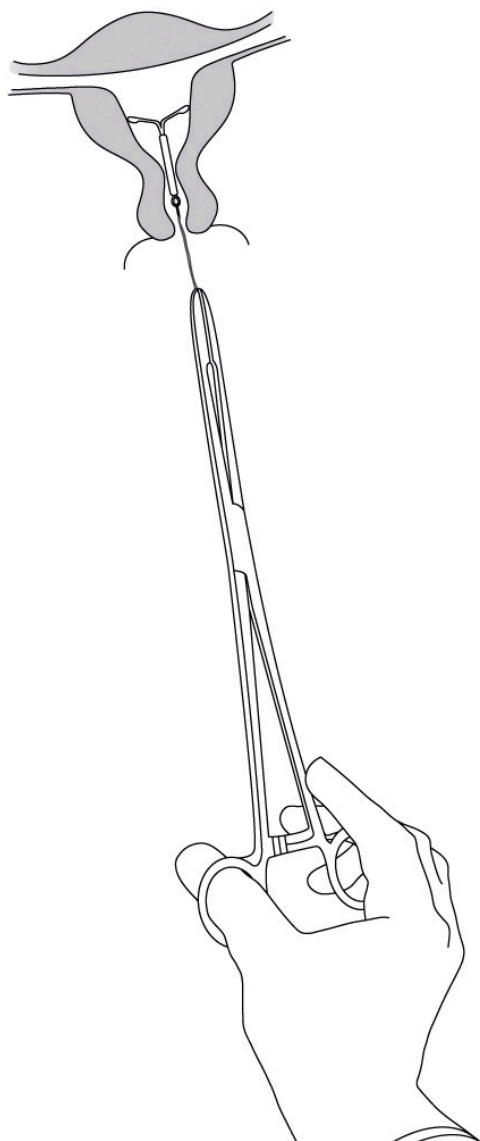


Figura 8

Um novo Mirena[®] (levonorgestrel) poderá ser inserido imediatamente após a remoção.

Para remoção / substituição, por favor, consultar as informações de prescrição na bula do Mirena[®] (levonorgestrel).

MS-1.7056.0106



Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Oy

Turku – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

VE0320-CCDS25