

Mirena es el
DIU recetado N.º 1
en los EE. UU.*

 **Mirena**[®]
(levonorgestrel-releasing
intrauterine system) 52 mg
Mantenga
la vida simple.

Busco
otro tipo
de anticonceptivo.
¿Qué usas?

Tengo Mirena.
Es altamente
efectivo y dura todo
lo que quiero,
hasta un máximo
de 5 años.



Mirena es un dispositivo intrauterino (DIU) que se coloca en el útero para evitar el embarazo durante el tiempo que desees, hasta un máximo de 5 años.

Mirena está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo.

No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer.

*Respaldado por datos de IMS 2011-2014





El tamaño real de Mirena es de 1.26"

¿Qué es Mirena?

Mirena es un dispositivo intrauterino (DIU) liberador de hormonas que se coloca en el útero para evitar el embarazo durante el tiempo que desees, hasta un máximo de 5 años. Mirena también trata los períodos menstruales con sangrado abundante en las mujeres que optan por la anticoncepción intrauterina.

Información de seguridad importante

Solo tú y tu proveedor de atención médica pueden decidir si Mirena es una opción adecuada para ti. Mirena está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo.

- No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer. Menos del 1% de las usuarias contraen una infección grave denominada enfermedad pélvica inflamatoria. Si tienes dolor abdominal o pélvico persistente, consulta a tu proveedor de atención médica.
- Mirena se puede adherir a la pared del útero o atravesarla y puede provocar otras complicaciones. Si Mirena se sale del útero, usa un método anticonceptivo auxiliar y llama a tu proveedor de atención médica.
- Aunque es poco frecuente, el embarazo mientras se usa Mirena puede ser potencialmente mortal y puede provocar la pérdida del embarazo o de la fertilidad.
- Pueden aparecer quistes ováricos que, por lo general, desaparecen.
- El sangrado y el manchado pueden aumentar en los primeros 3 a 6 meses y mantenerse irregulares. Con el tiempo, los períodos en general se acortan, se alivianan o pueden interrumpirse.

Mirena no protege contra el VIH o enfermedades de transmisión sexual (sexually transmitted diseases, STD).

Mirena solo está disponible con receta médica.

Se recomienda que informes los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados a la FDA. Visita www.fda.gov/medwatch, o llama al 1-800-FDA-1088.

Para obtener más información, visita mirena.com.

Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.

Mirena es un anticonceptivo altamente efectivo sin necesidad de tomar una píldora diaria.

Mirena es un DIU aprobado por la FDA y está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo. Es de plástico suave y flexible. La colocación de Mirena no es quirúrgica. La colocación normalmente lleva solo unos minutos y la realiza tu médico durante una visita de rutina al consultorio. Debes hacerte un autocontrol mensualmente para confirmar que esté en su lugar. Pídele a tu proveedor de atención médica que te explique cómo hacerlo.

Todas somos diferentes y algunas mujeres pueden sentir molestias o tener manchado durante o después de la colocación. Estos síntomas deberían desaparecer en poco tiempo. Si no desaparecen, comunícate con tu proveedor de atención médica, ya que Mirena podría no haberse colocado correctamente. Debes regresar para una visita de seguimiento en un plazo de 4 a 6 semanas a fin de confirmar que todo esté bien.



Tiene una eficacia superior al **99 %** y actúa continuamente para prevenir el embarazo por **un máximo de 5 años**

¿Sabías que...?

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) considera al DIU uno de los métodos anticonceptivos más efectivos.

mirena.com
 **Mirena**[®]
 (levonorgestrel-releasing intrauterine system) 52 mg
Mantenga la vida simple.

¿Por qué deberías considerar Mirena?

Mirena es:

- **Altamente efectivo:** uno de los métodos anticonceptivos más efectivos, con una eficacia de más del 99 %, y no depende de ti para ser efectivo.
- **Conveniente:** sin píldoras diarias ni resurtidos mensuales. Dura todo lo que desees, hasta un máximo de 5 años. El plazo depende de ti. Debes hacerte un autocontrol mensualmente para confirmar que esté en su lugar. Pídele a tu proveedor de atención médica que te explique cómo hacerlo.
- **Reversible:** puedes pedirle a tu proveedor de atención médica que lo retire en cualquier momento e intentar quedar embarazada de inmediato.
- **Sin estrógeno:** libera una dosis baja de progestina localmente en el útero.
- **Aprobado para tratar los períodos menstruales de sangrado abundante:** Mirena es el primer y el único anticonceptivo aprobado por la FDA para tratar los períodos menstruales de sangrado abundante en las mujeres que optan por la anticoncepción intrauterina.

Consulta a tu proveedor de atención médica para saber si Mirena es adecuado para ti.

Si crees que Mirena podría ser adecuado para ti, ten en cuenta que:

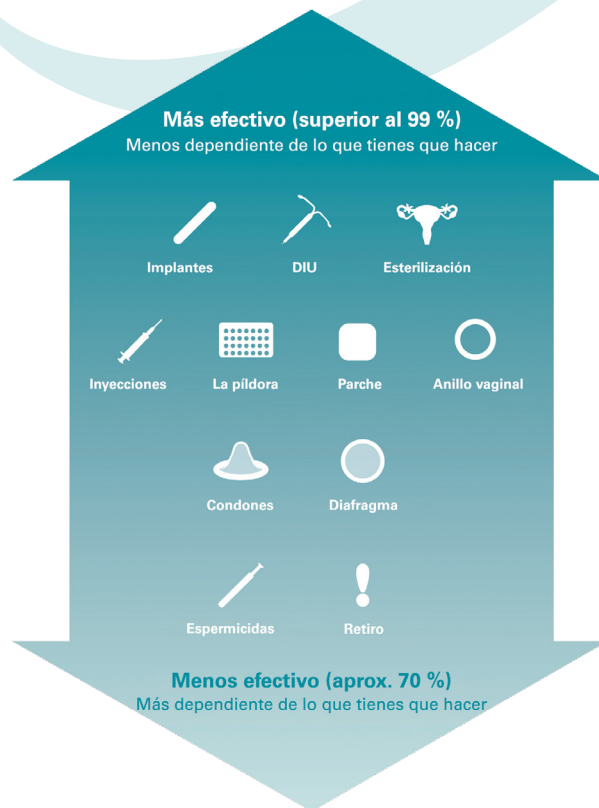
- Mirena no protege contra el VIH o enfermedades de transmisión sexual (sexually transmitted diseases, STD)
- Debes controlar los hilos de Mirena una vez al mes. Para obtener más información sobre estos hilos, consulta la página 6
- Debes programar una visita de seguimiento entre 4 y 6 semanas después de la colocación de Mirena para confirmar que todo esté bien y luego realizarte controles anuales

Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.



Mirena es una de las opciones anticonceptivas de bajo mantenimiento más efectivas.

En general, cuanto menos tienes que hacer, más efectivo tiende a ser el método anticonceptivo.



Ten en cuenta que ningún método anticonceptivo es adecuado para todas las mujeres y que existen algunos riesgos asociados con Mirena que debes conocer.

- Aunque es poco frecuente, quedar embarazada mientras se usa Mirena es posible y puede ser potencialmente mortal y provocar la pérdida del embarazo o de la fertilidad. Si crees que puedes estar embarazada, debes solicitar atención de emergencia
- Pueden aparecer quistes ováricos que, por lo general, desaparecen. Alrededor de 12 de cada 100 mujeres que usan Mirena pueden tener un quiste en el ovario

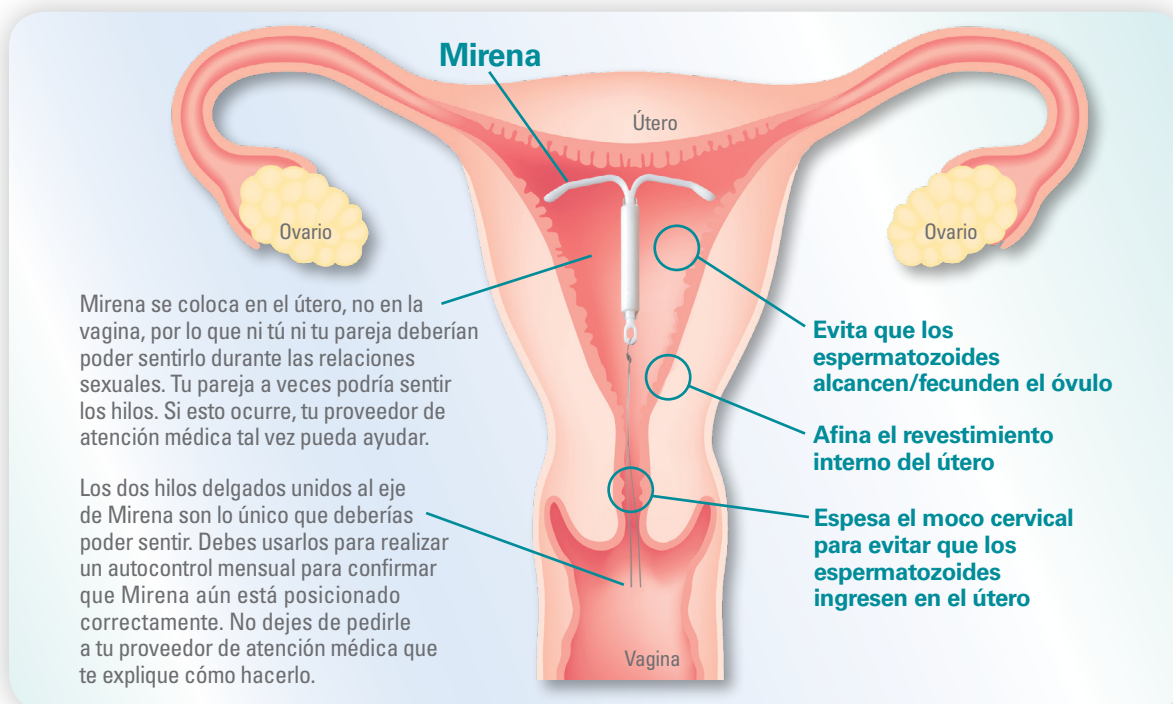
mirena.com
 **Mirena**[®]
 (levonorgestrel-releasing
 intrauterine system) 52 mg
**Mantenga
 la vida simple.**

Una vez colocado, Mirena actúa en forma constante para prevenir el embarazo.

Mirena previene el embarazo, muy probablemente de varias maneras:

- Espesa el moco cervical para evitar que los espermatozoides ingresen en el útero
- Evita que los espermatozoides alcancen o fecunden el óvulo
- Afina el revestimiento interno del útero

Estas acciones muy probablemente se combinan para prevenir el embarazo por un máximo de 5 años.



¿Podría haber complicaciones con la colocación?

Mirena puede adherirse a la pared del útero o atravesarla y provocar otras complicaciones. En alrededor del 5 % de las usuarias, Mirena puede salirse de lugar. Si Mirena se sale del útero, debes usar un método anticonceptivo auxiliar y llamar a tu proveedor de atención médica.

Mirena no es adecuado para todas las mujeres. Debes comentarle a tu proveedor de atención médica cualquier afección médica que tengas o hayas tenido.

¿Qué puedo esperar después de la colocación de Mirena?

Algunas mujeres pueden experimentar calambres o dolores, sangrado y/o mareos durante y después de la colocación de Mirena. Para ayudar a minimizar los calambres, consulta a tu proveedor de atención médica sobre qué medicamentos de venta libre para el dolor puedes usar. Si los síntomas son intensos o duran más de 30 minutos, informa sobre ello a tu proveedor de atención médica. Es posible que Mirena no se haya colocado correctamente, y tu proveedor de atención médica deberá examinarte.

Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.

mirena.com
Mirena®
 (levonorgestrel-releasing
 intrauterine system) 52 mg
**Mantenga
 la vida simple.**

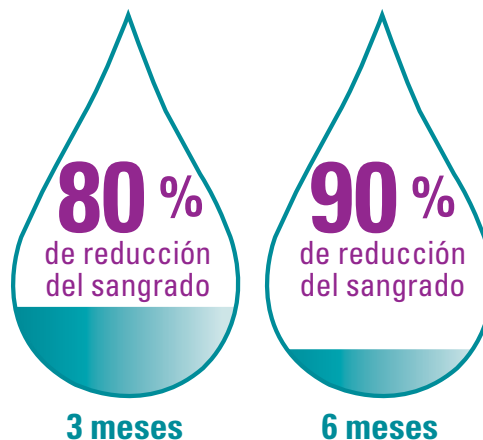


Con Mirena, tus períodos menstruales podrían cambiar.

- Mirena libera una hormona localmente en el útero que puede alterar los períodos menstruales.
- Durante los primeros 3 a 6 meses, tu período menstrual podría aumentar. También puedes presentar manchado frecuente o sangrado leve, especialmente en los primeros 3 a 6 meses. Algunas mujeres tienen sangrado abundante durante este tiempo. Llama a tu proveedor de atención médica si el sangrado sigue siendo más abundante de lo habitual
- Una vez que el cuerpo se adapte, es probable que la cantidad de días de sangrado y manchado disminuya, pero tus períodos menstruales pueden seguir siendo irregulares, e incluso puede ocurrir que tus períodos se interrumpan del todo mientras Mirena se encuentra colocado. Esto se debe a que la hormona en Mirena reduce el engrosamiento mensual del revestimiento interno del útero, lo cual puede provocar períodos menstruales más livianos o incluso la ausencia del período.
- Después de un año, alrededor del 20 % de las usuarias pueden no tener períodos menstruales en absoluto. Volverás a tener períodos menstruales una vez que te extraigan Mirena
- Si no tienes un período menstrual en el transcurso de 6 semanas durante el uso de Mirena, comunícate con tu proveedor de atención médica para descartar un embarazo

Si tienes períodos menstruales con sangrado abundante y deseas usar un método anticonceptivo, Mirena puede ayudarte.

Mirena reduce rápidamente los períodos menstruales con sangrado abundante. En un ensayo clínico de Mirena en mujeres con períodos menstruales con sangrado abundante, la mayoría tuvo una **reducción del 80 % en el sangrado ya a los 3 meses y una reducción del 90 % a los 6 meses.**



Mirena también puede afectar los períodos menstruales con sangrado abundante de otras maneras.

La cantidad de días de manchado y sangrado inicialmente puede aumentar pero luego, en general, disminuye en los meses siguientes. El sangrado también puede seguir siendo irregular. Llama a tu proveedor de atención médica si el sangrado se vuelve abundante después de haber sido leve durante un tiempo.

Si deseas un método anticonceptivo que pueda ayudarte con los períodos menstruales con sangrado abundante, consulta sobre Mirena hoy mismo.

Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.

mirena.com
Mirena®
 (levonorgestrel-releasing
 intrauterine system) 52 mg
**Mantenga
 la vida simple.**

Con Mirena, no hay períodos de espera: puedes intentar quedar embarazada de inmediato.

Aunque Mirena previene el embarazo por un máximo de 5 años, tu proveedor de atención médica puede retirarlo en cualquier momento si decides que deseas intentar tener otro hijo. En general lleva solo unos minutos durante una visita de rutina al consultorio y puedes intentar quedar embarazada tan pronto como se retira el dispositivo.

Después de dar a luz, ¿qué tan pronto puedo empezar a usar Mirena?

Mirena no debe colocarse antes de que transcurran 6 semanas después del parto o según las indicaciones de tu proveedor de atención médica. Cuando consultes a tu proveedor de atención médica acerca de Mirena, asegúrate de decirle si hace poco tuviste un bebé.

¿Cuándo debo ver a mi proveedor de atención médica después de la colocación de Mirena?

Si tienes alguna pregunta o inquietud, debes llamar a tu proveedor de atención médica. De lo contrario, debes regresar para una visita de seguimiento entre 4 y 6 semanas después de la colocación de Mirena.

Visita mirena.com para conocer respuestas a preguntas frecuentes; por ejemplo, cómo se coloca Mirena.

Ocho de cada 10 mujeres que intentaron quedar embarazadas concibieron en el plazo de un año después de la extracción de Mirena.



Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.

Es posible que puedas obtener Mirena sin costo alguno.

Consulta con tu seguro médico para ver si puedes obtener Mirena sin costo alguno, incluido el costo del producto y las citas de colocación y retiro. Según la ley de atención médica vigente, la mayoría de los planes de seguro están obligados a cubrir el costo de los anticonceptivos recetados. Para muchas mujeres, esto implica no tener que abonar copagos, deducibles ni gastos de bolsillo para obtener Mirena.

Visita mirena.com para ver una lista de los planes que cubren Mirena. Para verificar tu cobertura, llama a tu proveedor de seguro médico y ten a mano lo siguiente:

- Tu tarjeta del seguro
- El código J de Mirena (J7302)
- El código de Terminología actualizada de procedimientos médicos (Current Procedural Terminology, CPT) para la colocación de Mirena (58300)

Asegúrate de preguntar si Mirena tiene cobertura total según la Ley de Atención Médica Asequible (Affordable Care Act, ACA) y si serás responsable de algún costo. Si Mirena no está cubierto en tus beneficios médicos, pregunta si está cubierto con tu beneficio de farmacia o plan de medicamentos.

Si tienes problemas para conseguir Mirena sin cargo, visita CoverHer.org o llama al Centro Nacional de Leyes para la Mujer (National Women's Law Center) al 1-866-745-5487. Tienes a tu disposición una variedad de recursos para ayudarte a obtener la cobertura a la cual podrías tener derecho según la ACA.

¿Qué pasa si Mirena no tiene cobertura?

Si tu seguro no cubre Mirena o si prefieres que no se le facture a tu seguro, comunícate con tu farmacia de especialidades para conocer las opciones de pago de bolsillo:

- CVS Caremark (en EE. UU. continental): 1-800-237-2767
- CVS Caremark (en Hawái-Islas vecinas): 1-800-896-1464
- CVS Caremark (en Hawái-Oahu): 1-808-254-2727
- Prime Therapeutics: 1-877-357-7463
- Walgreens: 1-888-782-8443

mirena.com
 **Mirena**[®]
 (levonorgestrel-releasing
 intrauterine system) 52 mg
**Mantenga
 la vida simple.**



Mirena®

(levonorgestrel-releasing
intrauterine system) 52 mg

**Mantenga
la vida simple.**

Estos son algunos buenos motivos para hablar con tu proveedor de atención médica sobre Mirena:

- Es altamente efectivo: más del 99 %
 - Mirena está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo
- Actúa continuamente por un máximo de 5 años
- Puede retirarse en cualquier momento y puedes intentar quedar embarazada de inmediato
- No contiene estrógeno
- Es el primer y el único anticonceptivo aprobado por la FDA para tratar los períodos menstruales de sangrado abundante en las mujeres que optan por la anticoncepción intrauterina

Mirena no protege contra el VIH o enfermedades de transmisión sexual (sexually transmitted diseases, STD).

Si tienes alguna pregunta sobre Mirena, debes consultar a tu proveedor de atención médica. También debes informarte sobre otros métodos anticonceptivos para elegir el más adecuado para ti.

No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer. Menos del 1 % de las usuarias contraen una infección grave denominada enfermedad pélvica inflamatoria. Si tienes dolor abdominal o pélvico persistente, consulta a tu proveedor de atención médica.

**Consulta toda la Información de seguridad importante adicional
y la Información de prescripción completa que se adjunta.**



Bayer HealthCare

BAYER, la Cruz de Bayer y Mirena son marcas comerciales registradas de Bayer. Todas las marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños.

Modelos utilizados con fines ilustrativos únicamente.

© 2015 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 100 Bayer Blvd, Whippany, NJ 07981-0915.

Todos los derechos reservados. PP-150-US-0413 Impreso en los EE. UU./Abril de 2015

¿Estás lista para descubrir Mirena?



Mirena[®]
(levonorgestrel-releasing
intrauterine system) 52 mg

**Mantenga
la vida simple.**

Mirena es un dispositivo intrauterino (DIU) que se coloca en el útero para evitar el embarazo durante el tiempo que desees, hasta un máximo de 5 años. Mirena está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo. No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer.

¿Es Mirena adecuado para ti?

Si respondes sí a cualquiera de estas preguntas, consulta a tu proveedor de atención médica sobre la posibilidad de usar Mirena hoy mismo.

1. Quiero un anticonceptivo eficaz que dure el tiempo que yo desee, durante un máximo de 5 años.
☐ SÍ ☐ NO
2. Quiero un anticonceptivo eficaz que no tenga que acordarme de tomar todos los días.
☐ SÍ ☐ NO
3. Me interesa recibir un anticonceptivo sin estrógenos con una dosis baja de hormona.
☐ SÍ ☐ NO
4. No deseo otro bebé en este momento, pero podría planificar quedar embarazada más adelante.
☐ SÍ ☐ NO
5. Quiero un anticonceptivo que trate mis períodos de sangrado abundante.
☐ SÍ ☐ NO
6. Mi pareja y yo estamos cansados de usar condones en forma habitual como método anticonceptivo.
☐ SÍ ☐ NO
7. Algunos días son tan ajetreados que me olvido de tomar mi anticonceptivo.
☐ SÍ ☐ NO

¿Qué es Mirena?

Mirena es un dispositivo intrauterino (DIU) liberador de hormonas que se coloca en el útero para evitar el embarazo durante el tiempo que desees, hasta un máximo de 5 años. Mirena también trata los períodos menstruales con sangrado abundante en las mujeres que optan por la anticoncepción intrauterina.

Información de seguridad importante (continúa al dorso)

Solo tú y tu proveedor de atención médica pueden decidir si Mirena es una opción adecuada para ti. Mirena está recomendado para las mujeres que han tenido un hijo.

- No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer. Menos del 1 % de las usuarias contraen una infección grave denominada enfermedad pélvica inflamatoria. Si tienes dolor abdominal o pélvico persistente, consulta a tu proveedor de atención médica.

¿Estás lista para recibir Mirena?

Según la ley de atención médica vigente, la mayoría de los planes de seguro ahora están obligados a cubrir el costo de los anticonceptivos recetados. Consulta con tu seguro médico para ver si puedes obtener Mirena sin costo alguno, incluido el costo del producto y las citas de colocación y retiro. Visita mirena.com para obtener más información y sigue los pasos a continuación.

① Programa una cita en el consultorio de tu proveedor de atención médica

Mirena a menudo se coloca durante la primera semana del período menstrual.

② Averigua quién se comunicará con tu compañía de seguros. Si se comunica el consultorio:

Llama al consultorio de tu proveedor de atención médica dentro de los 3 a 5 días previos a la cita programada para confirmar el estado de tu cobertura.

③ Si tú te comunicas:

- Llama al número de servicio al cliente que figura al dorso de tu tarjeta del seguro médico
- Infórmales que Mirena es un anticonceptivo administrado por un médico
- Pregunta si Mirena está cubierto según la Ley de Atención Médica Asequible (Affordable Care Act)
- Si la respuesta es no, pregunta si Mirena está cubierto como beneficio de farmacia/plan de medicamentos
- Posiblemente te indiquen que llames a otro número de servicio al cliente (que figura en tu tarjeta de medicamentos recetados)
- Recuerda preguntar el nombre de la persona con la que hablaste y solicitar un número de referencia para tu consulta

Proporciona:

- Los números de póliza y grupo de tu tarjeta de seguro
- El código del Sistema de codificación de procedimientos comunes de atención médica (Healthcare Common Procedure Coding System, HCPCS) para Mirena, a menudo denominado “el código J”, que es **J7302**
- El código de Terminología actualizada de procedimientos médicos (Current Procedural Terminology, CPT) para la colocación de Mirena, que es **58300**

Si Mirena no está cubierto o no tienes seguro, puedes obtener más información sobre otras opciones en la página 11 del folleto adjunto o visitando mirena.com.

mirena.com

 **Mirena**[®]
(levonorgestrel-releasing intrauterine system) 52 mg
Mantenga la vida simple.

Usa esta guía para obtener más información.

Información de seguridad importante (continuación)

- No uses Mirena si tienes una infección pélvica, contraes infecciones fácilmente o tienes determinados tipos de cáncer. Menos del 1 % de las usuarias contraen una infección grave denominada enfermedad pélvica inflamatoria. Si tienes dolor abdominal o pélvico persistente, consulta a tu proveedor de atención médica.
- Mirena se puede adherir a la pared del útero o atravesarla y puede provocar otras complicaciones. Si Mirena se sale del útero, usa un método anticonceptivo auxiliar y llama a tu proveedor de atención médica.
- Aunque es poco frecuente, el embarazo mientras se usa Mirena puede ser potencialmente mortal y puede provocar la pérdida del embarazo o de la fertilidad.
- Pueden aparecer quistes ováricos que, por lo general, desaparecen.
- El sangrado y el manchado pueden aumentar en los primeros 3 a 6 meses y mantenerse irregulares. Con el tiempo, los períodos en general se acortan, se alivianan o pueden interrumpirse.

Mirena no protege contra el VIH o enfermedades de transmisión sexual (sexually transmitted diseases, STD).

Mirena solo está disponible con receta médica.

Se recomienda que informes los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados a la FDA. Visita www.fda.gov/medwatch, o llama al 1-800-FDA-1088.

Para obtener más información, visita mirena.com.

mirena.com
 **Mirena®**
(levonorgestrel-releasing
intrauterine system) 52 mg
**Mantenga
la vida simple.**

Consulta toda la Información de seguridad importante adicional y la Información de prescripción completa que se adjunta.



Bayer HealthCare

BAYER, la Cruz de Bayer Cross y Mirena son marcas comerciales registradas de Bayer.
© 2015 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 100 Bayer Blvd,
Whippany, NJ 07981-0915.
Todos los derechos reservados. PP-150-US-0413 Impreso en los EE. UU./
Abril de 2015

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para usar MIRENA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre MIRENA.

MIRENA (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel)

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2000

ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES

Posología y administración (2) 05/2014
Advertencias y precauciones (5.6) 02/2013

INDICACIONES Y USO

Mirena es un sistema intrauterino con progestágeno indicado para:

- la anticoncepción intrauterina durante un máximo de 5 años (1)
- el tratamiento de la menorragia en mujeres que optan por usar un anticonceptivo intrauterino para la prevención del embarazo. (1)

Se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La tasa inicial de liberación de levonorgestrel (LNG) es de 20 mcg/día; esta tasa se reduce en un 50% al cabo de 5 años. Mirena se debe extraer o reemplazar después de 5 años. (2)
- La inserción debe ser efectuada por un proveedor de atención médica capacitado siguiendo una técnica aséptica estricta. Deben seguirse las instrucciones para la inserción exactamente como se describen. (2.1)
- La paciente debe volver a ser examinada y evaluada entre 4 y 6 semanas después de la inserción y, de allí en adelante, una vez por año o con mayor frecuencia si está indicado. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Un sistema intrauterino estéril compuesto de una estructura de polietileno con forma de T y un reservorio de esteroides que contiene 52 mg de levonorgestrel envasado dentro de un introductor estéril (3)

CONTRAINDICACIONES

- Certeza o sospecha de embarazo. No puede emplearse como método anticonceptivo poscoital (4).
- Anomalía congénita o adquirida del útero que distorsione la cavidad uterina (4)
- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda o antecedentes de EIP, salvo que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino (4)
- Endometritis posparto o aborto infectado en los últimos 3 meses (4)
- Certeza o sospecha de neoplasia uterina o cervicouterina (4)
- Certeza o sospecha de cáncer de mama u otro cáncer sensible a los progestágenos (4)
- Hemorragia uterina idiopática (4)
- Cervicitis o vaginitis agudas u otras infecciones de las vías genitales inferiores sin tratamiento (4)

- Hepatopatía aguda o tumor hepático (benigno o maligno) (4)
- Mayor propensión a contraer infecciones pélvicas (4)
- Dispositivo intrauterino (DIU) previo que no ha sido extraído (4)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mirena (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se debe extraer Mirena si se produce un embarazo mientras el sistema esté implantado. Si se produce la gestación, existe un mayor riesgo de embarazo ectópico disminución de la fertilidad, aborto espontáneo, aborto séptico (incluida la posibilidad de septicemia, choque y muerte) y prematuridad del trabajo de parto y el parto. (5.1, 5.2)
- Se han notificado casos de infección por estreptococos del grupo A; es fundamental aplicar una técnica aséptica estricta durante la inserción. (5.3)
- Antes de usar Mirena, deben tenerse en cuenta los riesgos de EIP. (5.4)
- Alteración de las características de las menstruaciones, que pueden permanecer irregulares y dar lugar a amenorrea. (5.5)
- Puede producirse una perforación, lo que reduciría la eficacia anticonceptiva. El riesgo se incrementa si se inserta el sistema en mujeres lactantes y posiblemente también en mujeres con úteros en retroversión fija o durante el posparto. (5.6)
- Puede producirse una expulsión parcial o total. (5.7)
- Debe evaluarse cualquier folículo o quiste ovárico con aumento de tamaño persistente. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos clínicos (> 10% de las usuarias) son alteraciones del sangrado uterino/vaginal (51.9%), amenorrea (23.9%), sangrado intermenstrual y oligometrorragia (23.4%), dolor abdominal /pélvico (12.8%) y quistes ováricos (12%). (6)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. al 1-888-842-2937, o comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Los fármacos o los productos a base de hierbas que inducen determinadas enzimas, como la CYP3A4, pueden disminuir la concentración sérica de los progestágenos. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Los progestágenos pasan a la leche materna en pequeñas cantidades, lo que genera concentraciones detectables de esteroides en el suero de los lactantes. (8.3)

Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES y la Información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 5/2014

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Instrucciones para la inserción
 - 2.2 Seguimiento de las pacientes
 - 2.3 Extracción de Mirena
 - 2.4 Continuación de la anticoncepción después de la extracción
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Embarazo ectópico
 - 5.2 Embarazo intrauterino
 - 5.3 Septicemia
 - 5.4 Infección pélvica
 - 5.5 Sangrado irregular y amenorrea
 - 5.6 Perforación
 - 5.7 Expulsión
 - 5.8 Quistes ováricos
 - 5.9 Cáncer de mama
 - 5.10 Consideraciones clínicas sobre el uso y la extracción
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Disfunción hepática
 - 8.7 Disfunción renal
- 11 DESCRIPCIÓN
 - 11.1 Mirena
 - 11.2 Introductor
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénia, mutagenia, afectación de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Ensayos clínicos sobre anticoncepción
 - 14.2 Ensayo clínico sobre menorragia
- 15 REFERENCIAS
- 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

- Mirena está indicado para la anticoncepción intrauterina durante un máximo de 5 años.
- Mirena también está indicado como tratamiento de la menorragia en mujeres que optan por usar un anticonceptivo intrauterino para la prevención del embarazo.

Mirena se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

El sistema debe reemplazarse al cabo de 5 años si se desea continuar su uso.

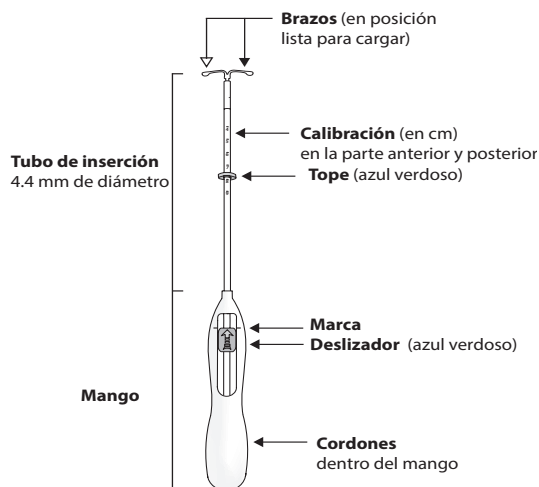
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Mirena contiene 52 mg de levonorgestrel (LNG). Inicialmente, el LNG se libera a razón de unos 20 mcg/día. Esta tasa disminuye progresivamente a la mitad de ese valor al cabo de 5 años.

Mirena se debe extraer al final del quinto año y, en el momento de la extracción, se puede reemplazar por un nuevo Mirena si se desea continuar con la protección anticonceptiva.

Mirena se suministra dentro de un introductor en un envase estéril (figura 1), que no debe abrirse hasta el momento de su inserción [consulte Descripción (11.2)]. No use el producto si el sello del envase estéril está roto o parece estar deteriorado. Practique técnicas asépticas estrictas durante todo el procedimiento de inserción [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Mirena e introductor



2.1 Instrucciones para la inserción

- Deben obtenerse los antecedentes médicos y sociales completos para determinar las condiciones que podrían influir en la selección de un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU de LNG) con fines de anticoncepción. Si está indicado, practique una exploración física junto con pruebas adecuadas para detectar cualquier forma de infección genital u otras infecciones de transmisión sexual. [Consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.10).]
- Siga las instrucciones para la inserción exactamente como se describen, a fin de asegurar una correcta colocación y evitar que Mirena se libere del introductor antes de tiempo. **Una vez liberado, Mirena no se puede volver a cargar.**
- Mirena debe ser insertado por un proveedor de atención médica capacitado. Los proveedores de atención médica deben familiarizarse en detalle con las instrucciones para la inserción antes de tratar de insertar Mirena.
- La inserción podría ocasionar algo de dolor y/o sangrado, o reacciones vasovagales (por ejemplo, síncope, bradicardia) o convulsiones en una paciente epiléptica, especialmente en pacientes propensas a tener estos síntomas. Considere administrar analgésicos antes de la inserción.

Momento de la inserción

- Mirena se inserta en la cavidad uterina durante los primeros siete días del ciclo menstrual o inmediatamente después de un aborto en el primer trimestre. No se necesita un método anticonceptivo auxiliar cuando Mirena se inserta según las indicaciones.
- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre, debe posponerse la inserción hasta que hayan transcurrido al menos 6 semanas o hasta que el útero esté totalmente involucionado. Si la involución se retrasa, espere hasta que esta se complete antes de realizar la inserción [consulte Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)].

Utensilios para la inserción

Preparación

- Guantes
- Espéculo
- Histerómetro estéril
- Tenáculo estéril
- Solución antiséptica, aplicador

Procedimiento

- Guantes estériles
- Mirena con introductor en envase sellado
- Instrumentos y anestesia para el bloqueo paracervical, si está previsto
- Considere tener disponible un repuesto de Mirena sin abrir
- Tijeras curvas afiladas estériles

Preparación para la inserción

- Excluya la posibilidad de un embarazo y confirme que no haya ninguna otra contraindicación para el uso de Mirena.
- Verifique que la paciente entienda el contenido del folleto de información para pacientes y obtenga su consentimiento informado firmado en la última página del folleto.
- Mientras la paciente permanece cómodamente en posición de litotomía, efectúe un examen bimanual para establecer el tamaño, la forma y la posición del útero.
- Inserte suavemente un espéculo para visualizar el cuello uterino.
- Limpie bien el cuello uterino y la vagina con una solución antiséptica adecuada.
- Prepárese para sondar la cavidad uterina. Sujete el labio anterior del cuello uterino con unas pinzas de tenáculo y aplique tracción suave para estabilizar y alinear el conducto cervicouterino con la cavidad uterina. De ser necesario, realice un bloqueo paracervical. Si el útero está en retroversión, puede que sea más adecuado sujetar el labio posterior del cuello uterino. El

tenáculo debe quedar fijo en su posición, y debe mantenerse una tracción suave en el cuello uterino durante todo el procedimiento de inserción.

- Inserte con cuidado un histerómetro para verificar la permeabilidad del cuello uterino, medir la profundidad de la cavidad uterina en centímetros, confirmar la dirección de la cavidad y detectar la presencia de cualquier anomalía uterina. Si tiene dificultades o si el cuello uterino está estenosado, no aplique fuerza; en vez de ello, realice una dilatación para superar la resistencia. Si se requiere dilatar el cuello uterino, considere realizar un bloqueo paracervical.
- El sondaje deberá indicar que el útero tiene entre 6 y 10 cm de profundidad. Si Mirena se inserta en una cavidad uterina que mida menos de 6 cm según el sondaje, podría aumentar la incidencia de expulsión, sangrado, dolor, perforación y, posiblemente, embarazo.

Procedimiento de inserción

Proceda únicamente después de llevar a cabo los pasos anteriores y haber confirmado que la paciente reúne las condiciones para la inserción de Mirena. **Asegúrese de seguir una técnica aséptica durante todo el procedimiento.**

Paso 1: Apertura del envase

- Abra el envase (figura 1). El contenido del envase es estéril.

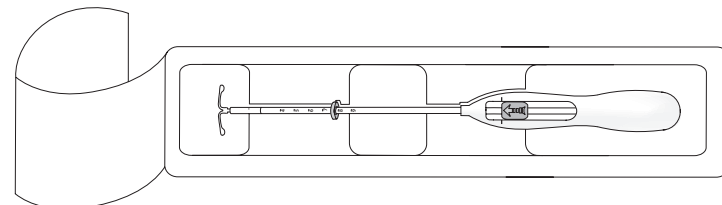


Figura 1. Apertura del envase de Mirena

- Con guantes estériles, levante el mango del introductor estéril y retírelo del envase estéril.

Paso 2: Carga de Mirena en el tubo de inserción

- Para cargar Mirena en el tubo de inserción, empuje el deslizador **hacia adelante** hasta donde sea posible en dirección de la flecha, de modo que el tubo de inserción se desplace sobre el cuerpo en T de Mirena (figura 2). Las puntas de los brazos se unirán para formar un extremo redondeado que sobresale apenas del tubo de inserción.

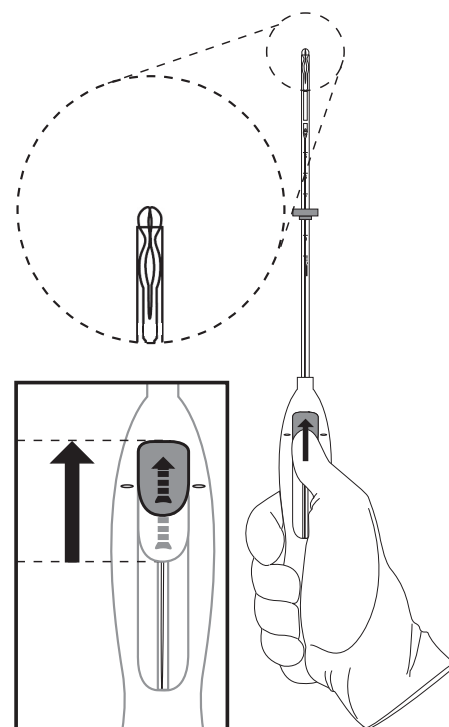


Figura 2. Desplazamiento del deslizador al máximo hasta el extremo delantero para cargar Mirena

- Mantenga la presión hacia adelante con el pulgar o el dedo índice puesto en el deslizador. **NO desplace el deslizador hacia atrás en este momento, porque se podrían liberar los cordones de Mirena antes de tiempo. Si el deslizador se desplaza por debajo de la marca, no se podrá volver a cargar Mirena.**

Paso 3: Fijación del tope

- Mientras mantiene el deslizador en este extremo delantero, sitúe el borde superior del tope de modo que corresponda a la profundidad uterina (en centímetros) medida con el histerómetro (figura 3).

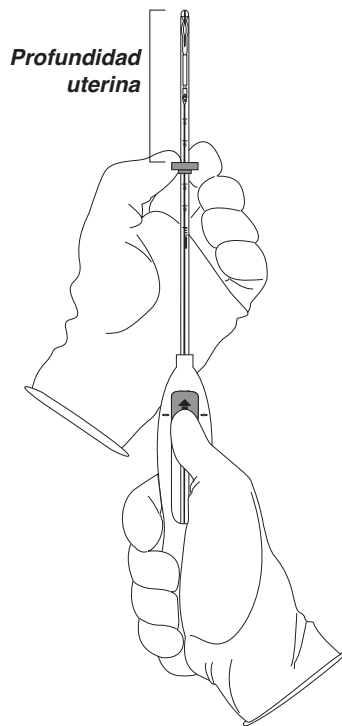


Figura 3. Fijación del tope

Paso 4: Con esto Mirena queda listo para su inserción

- Continúe manteniendo el deslizador en este extremo delantero. Haga avanzar el introducido por vía cervicouterina hasta que el tope esté a unos 1.5–2 cm de distancia del cuello uterino, luego deténgase (figura 4).

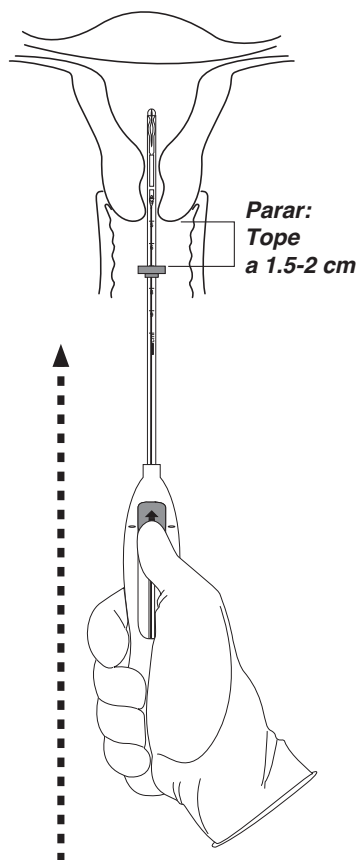


Figura 4. Avance del tubo de inserción hasta que el tope está a entre 1.5 y 2 cm de distancia del cuello uterino

No avance el introducido a la fuerza. De ser necesario, dilate el conducto cervicouterino.

Paso 5: Despliegue de los brazos

- Mientras mantiene inmóvil el introducido, desplace el deslizador en retroceso hasta la marca para liberar los brazos de Mirena (figura 5). Espere 10 segundos hasta que los brazos horizontales se desplieguen por completo.

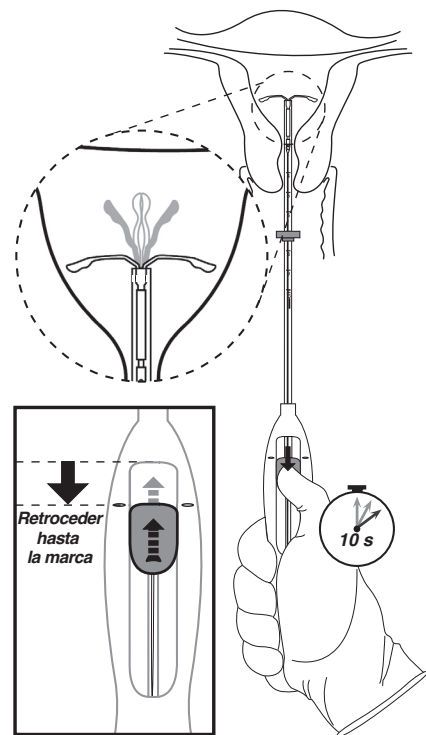


Figura 5. Desplazamiento del deslizador de vuelta hasta la marca para liberar y desplegar los brazos

Paso 6: Avance hasta la posición en el fondo uterino

- Haga avanzar el introducido suavemente hacia el fondo del útero hasta que el tope toque el cuello uterino. Si el fondo opone resistencia, no continúe avanzando. Mirena está ahora situado en el fondo uterino (figura 6). Es importante situar Mirena en la posición correcta del fondo uterino para evitar su expulsión.

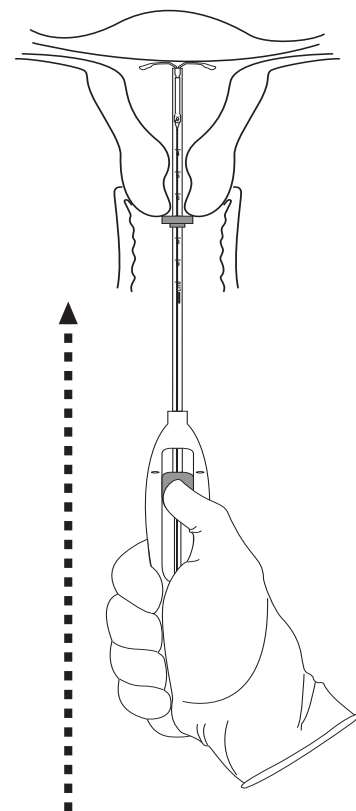


Figura 6. Desplazamiento de Mirena hasta su posición en el fondo uterino

Paso 7: Liberación de Mirena y extracción del introducido

- Mientras mantiene todo el introducido firmemente en su lugar, libere Mirena desplazando el deslizador en retroceso por todo el recorrido (figura 7).

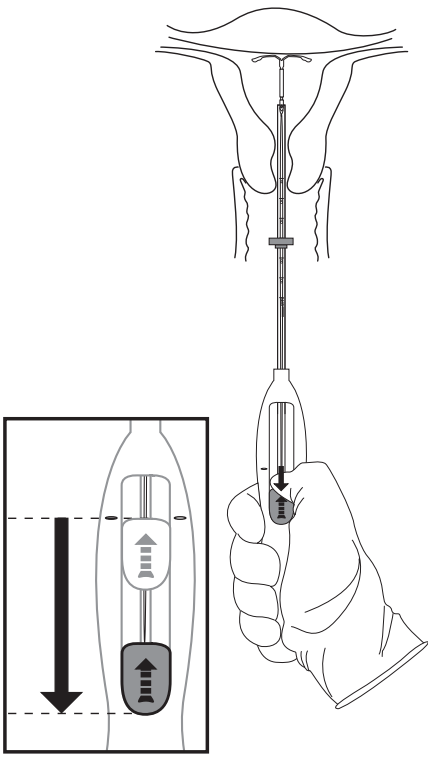


Figura 7. Desplazamiento del deslizador en retroceso por todo el recorrido para liberar Mirena del tubo de inserción

- Continúe manteniendo el deslizador en retroceso mientras extrae el introducido del útero lentamente y con cuidado.
- Con unas tijeras curvas afiladas, corte los cordones en sentido perpendicular, dejando una longitud visible de alrededor de 3 cm fuera del cuello uterino (si se cortan los cordones en sentido oblicuo, los extremos podrían quedar punzantes [figura 8]). Para evitar que Mirena se desplace de su posición, no aplique tensión ni tire de los cordones al cortarlos.

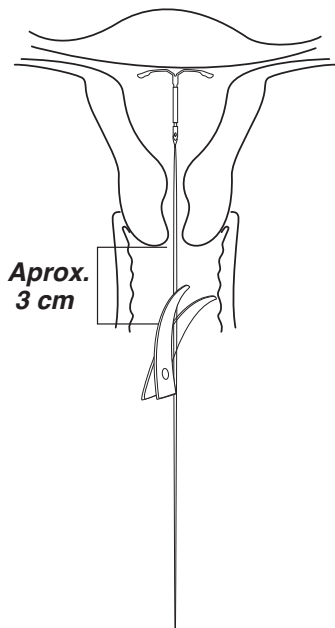


Figura 8. Corte de los cordones

Con esto finaliza la inserción de Mirena. Recete analgésicos, si corresponde. Conserve una copia del formulario de consentimiento con el número de lote como constancia.

Información importante que debe tenerse en cuenta durante o después de la inserción

- Si sospecha que Mirena no está en la posición correcta, verifique la colocación (por ejemplo, mediante una ecografía transvaginal). Si Mirena no está situado completamente en el interior del útero, extráigalo. No se debe volver a utilizar un sistema Mirena que haya sido extraído.
- Si hay alguna preocupación clínica, o si la paciente sangra o tiene dolor intenso durante o después de la inserción, se deben tomar inmediatamente medidas apropiadas (tales como un reconocimiento físico y una ecografía) para excluir la posibilidad de una perforación.

2.2 Seguimiento de las pacientes

- Reexamine y evalúe a las pacientes entre 4 y 6 semanas después de la inserción y, de allí en adelante, una vez al año o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

2.3 Extracción de Mirena

Momento de la extracción

- No se debe dejar Mirena en el útero después de transcurridos 5 años.
- Si no se desea un embarazo y la mujer sigue menstruando regularmente, la extracción debe llevarse a cabo durante la menstruación. Si la extracción se realiza en otros momentos durante el ciclo, considere recomendar un nuevo método anticonceptivo que deberá iniciarse una semana antes de la extracción. Si la extracción se realiza en otros momentos durante el ciclo y la mujer tiene relaciones sexuales la semana anterior a la extracción, existe el riesgo de que se produzca un embarazo. [Consulte Posología y administración (2.4)].

Utensilios para la extracción

Preparación

- Guantes
- Espéculo

Procedimiento

- Pinzas estériles

Procedimiento de extracción

- Para extraer Mirena, aplique tracción suave en los cordones mediante unas pinzas (figura 9).

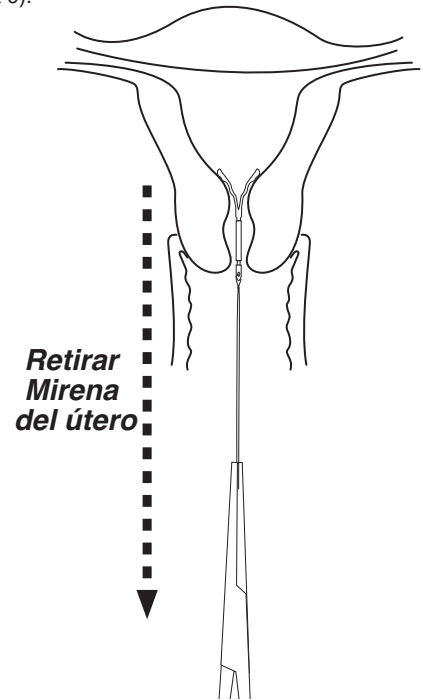


Figura 9. Extracción de Mirena

- Si no se ven los cordones, determine la posición de Mirena por medio de una ecografía [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].
- Si en el examen ecográfico se observa que Mirena se encuentra dentro de la cavidad uterina, extráigalo con unas pinzas angostas, como las de cocodrilo. Puede que este procedimiento requiera la dilatación del conducto cervicouterino. Después de la extracción de Mirena, examine el sistema para comprobar que esté intacto.
- La extracción podría ocasionar cierto dolor y/o sangrado, o reacciones vasovagales (por ejemplo, síncope, o convulsiones en una paciente epiléptica).

2.4 Continuación de la anticoncepción después de la extracción

- Si la mujer no desea un embarazo y quiere continuar utilizando Mirena, puede insertársele un nuevo sistema inmediatamente después de la extracción en cualquier momento del ciclo.
- Si una paciente con ciclos regulares desea comenzar a utilizar un método anticonceptivo diferente, coordine el momento de la extracción con el inicio del nuevo método para asegurar la continuidad de la anticoncepción. Se puede extraer Mirena durante los primeros 7 días del ciclo menstrual e iniciar el nuevo método inmediatamente después, o bien iniciar el nuevo método al menos 7 días antes de la extracción de Mirena si esta se realiza en otros momentos durante el ciclo.
- Si una paciente con ciclos irregulares o amenorrea desea comenzar a utilizar un método anticonceptivo diferente, deberá iniciarlo al menos 7 días antes de la extracción.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Mirena es un SIU de liberación de LNG compuesto de una estructura de polietileno con forma de T y un reservorio de esteroides que contiene un total de 52 mg de LNG.

4 CONTRAINDICACIONES

El uso de Mirena está contraindicado en presencia de una o más de las siguientes situaciones:

- Certeza o sospecha de embarazo; no puede emplearse como método anticonceptivo poscoital [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Anomalía uterina congénita o adquirida, como fibroma, que distorsione la cavidad uterina
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o previa, a menos que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Endometritis posparto o aborto infectado en los últimos 3 meses
- Certeza o sospecha de neoplasia uterina o cervicouterina
- Certeza o sospecha de cáncer de mama u otro cáncer sensible a los progestágenos, en la actualidad o en el pasado
- Hemorragia uterina idiopática
- Cervicitis o vaginitis agudas sin tratamiento, incluidas la vaginosis bacteriana u otras infecciones de las vías genitales inferiores, hasta que la infección esté controlada
- Hepatopatía aguda o tumor hepático (benigno o maligno)
- Afecciones asociadas a una mayor propensión a las infecciones pélvicas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Dispositivo intrauterino (DIU) insertado anteriormente que no ha sido extraído (4)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto [consulte Reacciones adversas (6.2)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Embarazo ectópico

En los casos de mujeres que queden embarazadas mientras tengan colocado Mirena debe evaluarse si el embarazo es ectópico, ya que las probabilidades de embarazo ectópico se incrementan con el uso de Mirena. Hasta la mitad de los embarazos que se producen con Mirena implantado probablemente sean ectópicos. Considere también la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte inferior del abdomen, especialmente en asociación con la ausencia de menstruaciones o si una mujer amenorreica comienza a sangrar.

La incidencia de embarazos ectópicos en los ensayos clínicos con Mirena, que excluyeron a mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, fue aproximadamente del 0.1% por año. Se desconoce el riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tengan antecedentes de embarazo ectópico y usen Mirena. Las mujeres que hayan tenido un embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica corren un mayor riesgo de embarazo ectópico. El embarazo ectópico puede ocasionar la pérdida de la fertilidad.

5.2 Embarazo intrauterino

En caso de embarazo con Mirena debe extraerse el sistema, ya que la permanencia de Mirena en su sitio podría aumentar el riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro. La extracción de Mirena o el sondaje del útero también pueden dar lugar a un aborto espontáneo. En caso de embarazo intrauterino con Mirena, deben tenerse en cuenta las siguientes situaciones:

Aborto séptico

En las pacientes que queden embarazadas mientras tengan implantado un DIU, puede producirse un aborto séptico con septicemia, choque séptico y muerte.

Continuación del embarazo

Si una mujer queda embarazada mientras tenga implantado Mirena y no es posible extraerle el sistema, o si la mujer opta por dejarlo implantado, se le debe advertir que la permanencia de Mirena incrementa el riesgo de aborto, septicemia y prematuridad del trabajo de parto o el parto. Debe realizarse un seguimiento riguroso del embarazo e indicarse a la paciente que notifique inmediatamente cualquier síntoma que sugiera la presencia de complicaciones del embarazo.

Efectos a largo plazo y anomalías congénitas

Se desconocen los efectos a largo plazo en la descendencia de madres que continuaron su embarazo con Mirena implantado. Con poca frecuencia se han producido anomalías congénitas en nacidos vivos. No se ha observado una tendencia clara hacia anomalías específicas. Dada la exposición local del feto al LNG, no puede excluirse por completo la posibilidad de teratogenia luego de la exposición a Mirena. Algunos datos observacionales respaldan un pequeño aumento del riesgo de masculinización de los genitales externos en los fetos de sexo femenino luego de la exposición a progestágenos en dosis mayores de las que se utilizan actualmente en los anticonceptivos orales. Se desconoce si estos datos son aplicables a Mirena.

5.3 Septicemia

Luego de la inserción de Mirena se han notificado casos de infección grave o septicemia, incluso por estreptococos del grupo A (EGA). En algunos casos se produjo dolor intenso unas horas después de haberse realizado la inserción, seguido de septicemia en cuestión de días. Debido a que la muerte a causa de EGA es más probable si se retrasa el tratamiento, es importante estar pendiente de estas infecciones, que son poco frecuentes pero graves. Es fundamental aplicar una técnica aséptica durante la inserción de Mirena, a fin de reducir al mínimo las infecciones graves como EGA.

5.4 Infección pélvica

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

Mirena está contraindicado si existe certeza o sospecha de EIP, o en mujeres con antecedentes de EIP, salvo que posteriormente se haya tenido un embarazo intrauterino [consulte Contraindicaciones (4)]. Los DIU se han

asociado a un mayor riesgo de EIP, más probablemente debido al ingreso de organismos en el útero durante la inserción. En ensayos clínicos, el total combinado de infecciones de las vías genitales superiores en usuarias de Mirena fue del 3.5%. Más específicamente, se notificó endometritis en el 2.1%, EIP en el 0.6% y todas las demás infecciones de las vías genitales superiores en $\leq 0.5\%$ de las mujeres en general. Estas infecciones se produjeron con más frecuencia durante el primer año. En un estudio clínico con otros DIU¹ y un estudio clínico con un DIU similar a Mirena, la tasa máxima se produjo durante el primer mes después de la inserción.

Examine con prontitud a las usuarias que refieran dolor pélvico o en la región inferior del abdomen, flujo maloliente, sangrado de causa desconocida, fiebre y lesiones o lagas genitales. Extraiga Mirena en los casos recurrentes de endometritis o EIP, o si hay una infección pélvica aguda que sea grave o no responda al tratamiento.

Mujeres con mayor riesgo de EIP

La EIP suele estar asociada a una infección de transmisión sexual, y Mirena no protege contra este tipo de infecciones. El riesgo de EIP es mayor para las mujeres que tienen múltiples parejas sexuales, y también para las mujeres cuyas parejas sexuales a su vez tienen múltiples parejas sexuales. Las mujeres que han tenido EIP corren un mayor riesgo de recurrencia o reinfección. En particular, se debe determinar si la mujer tiene un mayor riesgo de infección (por ejemplo, leucemia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida], abuso de drogas i.v.).

EIP asintomática

La EIP puede ser asintomática y aun así provocar daño tubárico y secuelas.

Tratamiento de la EIP

Luego de un diagnóstico de EIP o si se sospecha su existencia, se deben obtener muestras bacteriológicas y se debe iniciar prontamente un tratamiento antibiótico. Por lo general, es adecuado extraer Mirena después del inicio del tratamiento antibiótico. Las pautas sobre el tratamiento de EIP están disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control, CDC) de Atlanta, Georgia.

Actinomicosis

El uso de DIU se ha asociado a actinomicosis. En las mujeres sintomáticas, debe extraerse Mirena y administrarse un tratamiento antibiótico. Ya que se desconoce la importancia de la presencia de organismos del tipo actinomicetos en los frotis de Papanicolau en una usuaria de DIU asintomática, este hallazgo en sí no siempre requiere la extracción de Mirena ni la administración de tratamiento. Siempre que sea posible, confirme el diagnóstico mediante un frotis de Papanicolau con cultivos.

5.5 Sangrado irregular y amenorrea

Mirena puede alterar las características de la menstruación y provocar oligometrorragia, sangrado irregular, menorragia, oligomenorrea y amenorrea. Durante los primeros 3 a 6 meses de uso de Mirena, la cantidad de días de sangrado y de oligometrorragia puede aumentar y las menstruaciones pueden volverse irregulares. Posteriormente, por lo general disminuye la cantidad de días de sangrado y oligometrorragia, aunque podrían continuar las irregularidades del sangrado. Si aparecen irregularidades de sangrado durante el uso prolongado, deben implementarse las medidas de diagnóstico correspondientes para descartar la posibilidad de una afección endometrial.

Al cabo de un año, cerca del 20% de las usuarias de Mirena presentan amenorrea. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo si la menstruación no se presenta en un plazo de 6 semanas del inicio de la menstruación anterior. Una vez que se haya excluido la posibilidad de un embarazo, por lo general no es necesario repetir pruebas de embarazo en las mujeres amenorreicas, a menos que se considere indicado, por ejemplo, a causa de otros signos de embarazo o dolor pélvico [consulte Estudios clínicos (14.1)].

En la mayoría de las mujeres con menorragia, la cantidad de días de sangrado y oligometrorragia también puede aumentar durante los meses iniciales de tratamiento, pero suele disminuir con la continuación del uso; el volumen de sangre perdida por ciclo se vuelve progresivamente menor [consulte Estudios clínicos (14.2)].

5.6 Perforación

Puede producirse una perforación (total o parcial, incluso la penetración/incrustación de Mirena en la pared uterina o el cuello uterino) con mayor frecuencia durante la inserción; sin embargo, es posible que no se detecte una perforación sino hasta que haya transcurrido cierto tiempo. La perforación puede reducir la eficacia anticonceptiva y dar lugar a un embarazo. La incidencia de perforaciones durante los ensayos clínicos (que excluyeron a mujeres en período de lactancia) fue $< 0.1\%$.

Si se produce una perforación, debe localizarse y extraerse Mirena. Es posible que se requiera una intervención quirúrgica. La demora en la detección o en la extracción de Mirena en caso de perforación puede provocar la migración fuera de la cavidad uterina, adherencias, peritonitis, perforaciones intestinales, obstrucción intestinal, abscesos y erosión de vísceras adyacentes.

Un análisis provisional de un estudio de seguridad a gran escala posterior a la comercialización demuestra que el riesgo de perforación es mayor en las mujeres en período de lactancia. El riesgo de perforación puede aumentar si se inserta Mirena si el útero está en retroversión fija o no ha involucionado totalmente durante el período posparto. Luego de un parto o un aborto en el segundo trimestre, se debe posponer la inserción de Mirena un mínimo de seis semanas o hasta que se complete la involución.

5.7 Expulsión

Puede producirse una expulsión parcial o total de Mirena, con la consiguiente pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión puede estar asociada a síntomas de sangrado o dolor, o bien puede ser asintomática y pasar inadvertida. Es habitual que Mirena disminuya el sangrado menstrual con el transcurso del tiempo; por lo tanto, un aumento del sangrado menstrual puede ser un indicador de expulsión. El riesgo de expulsión puede incrementarse cuando el útero no ha involucionado totalmente. En ensayos clínicos, se comunicó una tasa de expulsión del 4.5% a lo largo de los 5 años de duración del estudio.

Luego de un parto o un aborto en el segundo trimestre, la inserción de Mirena debe retrasarse un mínimo de 6 semanas o hasta que la involución uterina se complete. En caso de expulsión parcial, se debe extraer Mirena. Si se ha producido una expulsión, Mirena puede reemplazarse durante los 7 días siguientes al inicio de la menstruación, después de descartar la posibilidad de un embarazo.

5.8 Quistes ováricos

Dado que la eficacia anticonceptiva de Mirena se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, es habitual que se produzcan ciclos ovulatorios con ruptura folicular en las mujeres de edad fértil que utilizan Mirena. A veces, la atresia folicular se retrasa y el folículo podría seguir aumentando de tamaño. Se han notificado casos de quistes ováricos en cerca del 8% de las mujeres que usan Mirena. La mayoría de estos quistes son asintomáticos, aunque algunos pueden presentarse con dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen de forma espontánea durante un período de observación de 2 a 3 meses. Evalúe los quistes ováricos persistentes. Generalmente no se requiere una intervención quirúrgica.

5.9 Cáncer de mama

Las mujeres que han tenido o tienen actualmente cáncer de mama, o que se sospecha que lo tienen, no deben recibir anticonceptivos hormonales ya que algunos cánceres de mama son sensibles a las hormonas [consulte *Contraindicaciones (4)*].

Se han recibido notificaciones espontáneas de cáncer de mama durante la experiencia posterior a la comercialización con Mirena. En dos estudios observacionales, no hubo pruebas de un aumento del riesgo de cáncer de mama durante el uso de Mirena.

5.10 Consideraciones clínicas sobre el uso y la extracción

Emplee Mirena con precaución luego de una evaluación cuidadosa si existe alguna de las afecciones mencionadas a continuación; si surge alguna de ellas durante el uso, considere extraer el sistema:

- Coagulopatía o uso de anticoagulantes
- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas indicativos de isquemia cerebral transitoria
- Dolor de cabeza extremadamente intenso
- Aumento marcado de la presión arterial
- Enfermedad arterial grave, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Además, considere la posibilidad de extraer Mirena si surge alguna de las siguientes afecciones durante el uso [consulte *Contraindicaciones (4)*]:

- Neoplasia maligna en el útero o el cuello uterino
- Ictericia

Si los cordones no están visibles o si se han acortado significativamente, es posible que se hayan roto o retraído hacia el interior del conducto cervicouterino o del útero. Considere la posibilidad de que el sistema se haya desplazado de su posición (por ejemplo, expulsión o perforación del útero) [consulte *Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)*]. Excluya la posibilidad de un embarazo y verifique la localización de Mirena, por ejemplo, mediante una ecografía, radiografía o exploración cuidadosa del conducto cervicouterino con un instrumento adecuado. Si Mirena se desplaza de su posición, extráigalo. Puede insertarse un nuevo Mirena en ese momento o durante la siguiente menstruación, si existe la certeza de que no se ha producido la concepción. Si Mirena está colocado y no hay indicios de perforación, no se requiere ninguna intervención.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves o importantes por otras razones se analizan en otras partes del prospecto:

- Embarazo ectópico [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Embarazo intrauterino [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Septicemia por estreptococos del grupo A (EGA) [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Enfermedad inflamatoria pélvica [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Alteraciones de las características del sangrado [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Perforación [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Expulsión [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Quistes ováricos [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos suministrados reflejan la experiencia del uso de Mirena en estudios

adecuados y bien controlados en indicaciones de anticoncepción (n = 2,339) y menorragia (n = 80). En la indicación de anticoncepción, se comparó Mirena con un DIU de cobre (n = 1,855), otra formulación de SIU de LNG (n = 390) y un anticonceptivo oral combinado (n = 94) en mujeres de 18 a 35 años de edad. Los datos abarcan más de 92,000 meses-mujer de exposición. En la indicación de tratamiento de la menorragia (n = 80), los sujetos fueron mujeres de 26 a 50 años de edad con menorragia confirmada con exposición a una mediana de 183 días de tratamiento con Mirena (intervalo: 7 a 295 días). Las frecuencias de reacciones medicamentosas adversas notificadas representan incidencias sin procesar.

Las reacciones adversas observadas en las dos indicaciones coincidieron y se notifican junto con las frecuencias observadas en los estudios de anticoncepción.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ de las usuarias) fueron: alteraciones de sangrado uterino/vaginal (51.9%); amenorrea (23.9%); sangrado intermenstrual y oligometrorragia (23.4%); dolor abdominal/pélvico (12.8%); quistes ováricos (12%); cefalea/migraña (7.7%); acné (7.2%); depresión/alteración del estado de ánimo (6.4%); menorragia (6.3%); sensibilidad/dolor en las mamas (4.9%); flujo vaginal (4.9%), y expulsión del DIU (4.9%).

Otras reacciones adversas importantes que afectaron a $< 5\%$ de los sujetos fueron: náuseas; nerviosismo; vulvovaginitis; dismenorrea; dolor de espalda; aumento de peso; disminución de la libido; cervicitis/frotis normal de Papanicolaou/clase II; hipertensión; dispareunia; anemia; alopecia; trastornos de la piel como eczema, prurito, erupción y urticaria; distensión abdominal; hirsutismo y edema.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso de Mirena posterior a su aprobación se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Angioedema
- Rotura del dispositivo

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Mirena. Los fármacos o los productos a base de hierbas inductores de enzimas como la CYP3A4, que metabolizan los progestágenos, pueden reducir las concentraciones séricas de los progestágenos.

Algunos fármacos o productos a base de hierbas que pueden disminuir la concentración sérica de LNG son:

- | | | |
|----------------|-----------------|----------------------|
| • Barbitúricos | • Bosentan | • Carbamazepina |
| • Efavirenz | • Felbamato | • Griseofulvina |
| • Nevirapina | • Oxcarbazepina | • Fenitoína |
| • Rifabutina | • Rifampicina | • Hierba de San Juan |
| • Topiramato | | |

Se han observado cambios considerables (aumento o disminución) de las concentraciones séricas de los progestágenos en algunos casos de coadministración con inhibidores de la proteasa del VIH o con inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Los inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol o ketoconazol pueden incrementar los niveles plasmáticos de las hormonas.

Consulte la etiqueta de todos los fármacos utilizados simultáneamente para obtener más información sobre las interacciones con Mirena o las posibles alteraciones enzimáticas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Está contraindicado el uso de Mirena cuando hay certeza o sospecha de embarazo. Muchos estudios han determinado que el uso a largo plazo de dosis anticonceptivas de progestágenos orales no produce efectos perjudiciales en el desarrollo fetal. En los pocos estudios realizados sobre el crecimiento y desarrollo de lactantes en presencia de pastillas que contienen solo progestágenos no se han demostrado efectos adversos significativos. [Consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

8.3 Madres lactantes

En general, no se ha observado que los anticonceptivos que contienen solo progestágenos produzcan efectos adversos en la lactancia ni en la salud, el crecimiento o el desarrollo de lactantes. Se han notificado casos aislados posteriores a la comercialización que señalan una disminución en la producción de leche. Se ha observado que los progestágenos pasan en pequeñas cantidades a la leche de las madres lactantes que utilizaron Mirena, lo que produce concentraciones detectables de esteroides en el suero de lactantes. [Consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de Mirena en mujeres de edad de procrear. Se prevé que la eficacia en las mujeres pospuberales menores de 18 años sea la misma que en las usuarias de 18 años en adelante. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquía.

8.5 Uso geriátrico

Mirena no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años y su uso en esta población no está aprobado.

8.6 Disfunción hepática

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de hepatopatías en el comportamiento farmacocinético del LNG liberado por Mirena [consulte *Contraindicaciones (4)*].

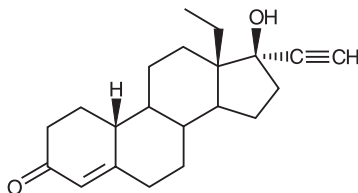
8.7 Disfunción renal

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de nefropatías en el comportamiento farmacocinético del LNG liberado por Mirena.

11 DESCRIPCIÓN

Mirena (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel) contiene 52 mg del progestágeno LNG, y está diseñado para liberar LNG a una tasa inicial de unos 20 mcg/día.

Levonorgestrel USP, (-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona, el principio activo de Mirena, tiene un peso molecular de 312.4, la fórmula molecular C₂₁H₂₈O₂ y la siguiente fórmula estructural:



11.1 Mirena

Mirena se compone de una estructura de polietileno con forma de T (cuerpo en T) y un reservorio de esteroides (núcleo de elastómero y hormona) que rodea el eje vertical. El reservorio consiste en un cilindro blanco o blanquecino elaborado con una mezcla de levonorgestrel y silicona (polidimetilsiloxano) que contiene un total de 52 mg de levonorgestrel. El reservorio está recubierto por una membrana de silicona semiopaca (polidimetilsiloxano). El cuerpo en T mide 32 mm tanto en la dirección horizontal como en la vertical. El polietileno del cuerpo en T se prepara con sulfato de bario, que lo hace radiopaco. Hay un cordón de extracción hecho de monofilamento de polietileno marrón unido a un bucle en el extremo del eje vertical del cuerpo en T. El polietileno del cordón de extracción contiene óxido de hierro como colorante (figura 10).

Los componentes de Mirena, incluido su envase, no están fabricados con goma de látex natural.

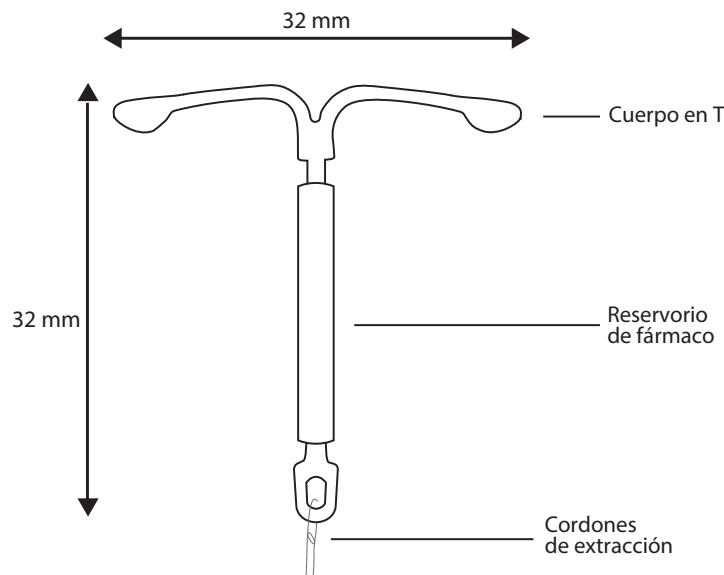


Figura 10. Mirena

11.2 Introductor

Mirena se envasa en condiciones estériles dentro de un introductor. El introductor (figura 11), que se emplea para la inserción de Mirena en la cavidad uterina, consiste en un cuerpo bilateral simétrico y un deslizador que están integrados con un tope, una traba, un tubo de inserción precurvado y un émbolo. El diámetro externo del tubo de inserción es de 4.4 mm. El eje vertical de Mirena se carga en el tubo de inserción en la punta del introductor. Los brazos están prealineados en posición horizontal. Los cordones de extracción están incluidos dentro del tubo de inserción y del mango. Una vez que se coloca Mirena, se desecha el introductor.

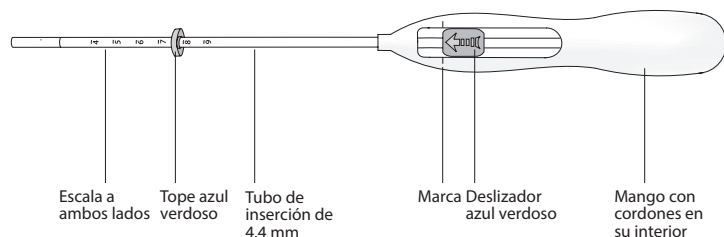


Figura 11: Diagrama del introductor

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo local por el cual la liberación continua de LNG aumenta la eficacia anticonceptiva de Mirena no se ha demostrado de manera concluyente. Los estudios de Mirena y de prototipos similares de SIU de LNG han sugerido varios mecanismos que evitan el embarazo: espesamiento del moco cervicouterino que impide el paso de los espermatozoides hacia el útero, inhibición de la capacitación o supervivencia espermáticas y alteración del endometrio.

12.2 Farmacodinámica

Mirena tiene principalmente efectos progestágenos locales en la cavidad uterina. Las altas concentraciones locales de LNG² provocan cambios morfológicos como pseudodecidualización estromal, atrofia glandular, infiltración leucocítica y disminución de la mitosis glandular y estromal.

En algunas usuarias de Mirena se inhibe la ovulación. En un estudio de 1 año de duración, cerca del 45% de los ciclos menstruales fueron ovulatorios; en otro estudio 4 años después, el 75% de los ciclos fueron ovulatorios.

12.3 Farmacocinética

Absorción

El sistema de administración intrauterina Mirena libera dosis bajas de LNG en la cavidad uterina. La tasa inicial de liberación es de aproximadamente 20 mcg/día durante los 3 primeros meses evaluados (días 0 a 90), y se reduce a alrededor de 18 mcg/día después de 1 año. Posteriormente, la tasa disminuye progresivamente hasta alrededor de 10 mcg/día al cabo de 5 años. Varias semanas después de la inserción de Mirena se observa una concentración sérica estable (sin picos ni valles) de LNG de 150–200 pg/ml. Las concentraciones de LNG tras el uso a largo plazo durante 12, 24 y 60 meses fueron 180 ± 66 pg/ml, 192 ± 140 pg/ml y 159 ± 59 pg/ml, respectivamente.

Distribución

Se ha notificado que el volumen aparente de distribución de LNG es de alrededor de 1.8 l/kg. El LNG está unido a proteínas en un 97.5 a 99%, principalmente a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y, en menor medida, a la albúmina sérica.

Metabolismo

Luego de su absorción, el LNG se conjuga en la posición 17 β -OH para formar conjugados sulfato y, en menor medida, conjugados glucurónido en suero. También están presentes en el suero cantidades considerables de 3 α , 5 β - tetrahydrolevonorgestrel conjugado y no conjugado, junto con cantidades mucho menores de 3 α , 5 α -tetrahydrolevonorgestrel y 16 β -hidroxilevonorgestrel. El LNG y sus metabolitos de fase I se excretan principalmente en forma de conjugados glucurónido. Las tasas de aclaramiento metabólico pueden diferir en varios múltiplos entre una persona y otra, lo cual podría explicar en parte las amplias variaciones individuales en las concentraciones de LNG observadas en las mujeres que utilizan anticonceptivos que contienen LNG. Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo oxidativo del LNG es catalizado por las enzimas CYP, especialmente la CYP3A4.

Excreción

Alrededor del 45% del LNG y de sus metabolitos se excreta en la orina y alrededor del 32% se excreta en las heces, principalmente en forma de conjugados glucurónido. La semivida de eliminación del LNG después de la administración de dosis orales diarias es de unas 17 horas.

Poblaciones específicas

Pediátrica: Se han establecido la seguridad y la eficacia de Mirena en mujeres de edad de procrear. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia.

Geriatrica: Mirena no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años, y su uso en esta población no está aprobado actualmente.

Raza: No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la raza en la farmacocinética de Mirena.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de hepatopatías en la farmacocinética de Mirena.

Disfunción renal: No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de nefropatías en la farmacocinética de Mirena.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Mirena [consulte Interacciones medicamentosas (7)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, afectación de la fertilidad

[Consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos clínicos sobre anticoncepción

La seguridad y eficacia de Mirena se estudiaron en dos grandes ensayos clínicos llevados a cabo en Finlandia y en Suecia. En centros de estudio que contaban con consentimientos informados y datos verificables, 1,169 mujeres de 18 a 35 años de edad en el momento de inscribirse usaron Mirena durante un máximo de 5 años, lo que sumó un total de 45,000 meses-mujer de exposición. Las mujeres habían estado embarazadas previamente; no tenían antecedentes de embarazo ectópico ni antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica en los 12 meses anteriores; eran principalmente de raza blanca, y más del 70% había usado DIU (dispositivos intrauterinos) previamente. Las tasas comunicadas de embarazos en un período de 12 meses fueron menores o iguales a 0.2 por 100 mujeres (0.2%); la tasa acumulativa de embarazos en un período de 5 años fue de alrededor del 0.7 por 100 mujeres (0.7%).

Alrededor del 80% de las mujeres que deseaban quedar embarazadas concibieron dentro de los 12 meses posteriores a la extracción de Mirena.

14.2 Ensayo clínico sobre menorragia

Se estudió la eficacia de Mirena en el tratamiento de menorragia en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con fármaco activo y de grupos paralelos en el que se comparó Mirena (n = 79) con un tratamiento aprobado: acetato de medroxiprogesterona (MPA) (n = 81), a lo largo de 6 ciclos. Los sujetos eran mujeres sanas en edad de procrear, sin contraindicaciones para los productos farmacéuticos y con menorragia confirmada (pérdida de sangre menstrual [PSM] ≥ 80 ml) determinada mediante el método de hematina alcalina. Se excluyó a mujeres con trastornos orgánicos o sistémicos capaces de causar hemorragia uterina profusa (salvo en el caso de fibromas pequeños, con un volumen total no mayor de 5 ml). El tratamiento con Mirena mostró una mayor reducción estadísticamente significativa de la PSM (figura 12) y una mayor cantidad estadísticamente significativa de sujetos que tuvieron un tratamiento eficaz (figura 13). El tratamiento eficaz se definió como la proporción de sujetos con (1) PSM < 80 ml al final del estudio y (2) una disminución $\geq 50\%$ en la PSM entre el valor basal y el final del estudio.

Figura 12. Mediana de la pérdida de sangre menstrual (PSM) por tiempo y tratamiento

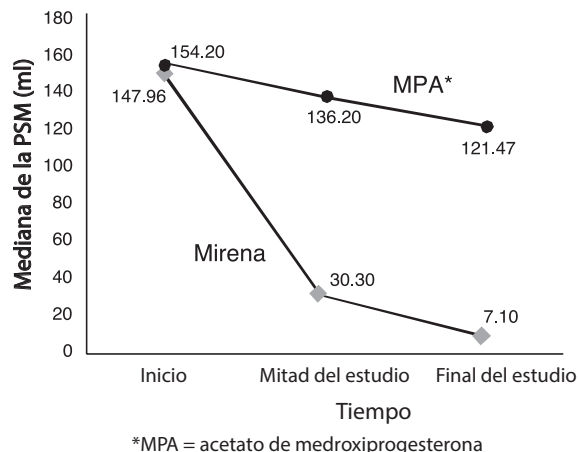
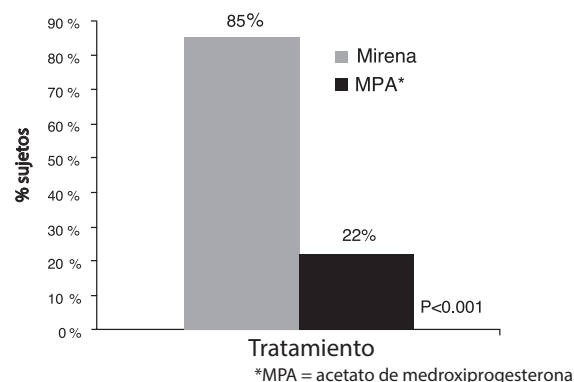


Figura 13. Proporción de sujetos que tuvieron un tratamiento eficaz



15 REFERENCIAS

¹Farley T M M, Rosenberg M J, Rowe P J, Chen J, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785-788.

²Nilsson CG, Haukkaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of LNG in women using a LNG-releasing IUD. *Clinical Endocrinol* 1982;17:529-536.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Mirena (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel), que contiene un total de 52 mg de LNG, se presenta en una caja con una unidad estéril. NDC: 50419-423-01.

Mirena se suministra en condiciones de esterilidad. Mirena está esterilizado con óxido de etileno. No debe volver a esterilizarse. Para un solo uso. No use el producto si el envase interno está dañado o abierto. La inserción debe efectuarse antes de que transcurra el mes indicado en la etiqueta.

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 y 30 °C (59–86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

Consulte el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Información para la paciente).

- Debe indicarse a la paciente que este producto no protege contra la infección por el VIH (sida) ni contra otras infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Debe informarse a la paciente sobre los beneficios, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena antes de la inserción. Entréguele el folleto de información para pacientes y dele la oportunidad de leer dicha información; luego, hable detenidamente con la paciente acerca de cualquier pregunta que pueda tener con respecto a Mirena así como acerca de otros métodos anticonceptivos y tratamientos para la menorragia. Indique a la paciente que podrá disponer de la información de prescripción completa si la solicita.
- Informe a la paciente acerca del riesgo de embarazo ectópico, incluida la pérdida de la fertilidad. Enséñele a reconocer los síntomas del embarazo ectópico y dígame que debe notificarlos sin demora a su proveedor de atención médica.
- Informe a la paciente acerca de la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), y dígame que la EIP puede ocasionar un daño tubárico capaz de provocar un embarazo ectópico o infertilidad, o que, con poca frecuencia, puede requerir una histerectomía o incluso causar la muerte. Enseñe a las pacientes a reconocer los síntomas de la EIP y dígame que deben notificarlos sin demora a su proveedor de atención médica. Entre estos síntomas se encuentran: desarrollo de trastornos menstruales (sangrado prolongado o profuso); flujo vaginal inusual; sensibilidad o dolor abdominal o pélvico; dispareunia; escalofríos, y fiebre.
- Informe a la paciente de que puede presentar sangrado irregular o prolongado, oligometrorragia y/o cólicos durante las primeras semanas después de la inserción. Si sus síntomas continúan o se intensifican, la paciente debe notificárselos a su proveedor de atención médica.
- Informe a la paciente acerca de cómo puede verificar que los cordones aún sobresalgan del cuello uterino y adviértale que no debe tirar de ellos, porque eso desplazaría Mirena. Infórmele de que no contará con protección anticonceptiva si Mirena se desplaza o se expulsa. [Consulte Advertencias y precauciones (5.6, 5.7)].
- Indique a la paciente que se comunique con su proveedor de atención médica si presenta alguna de las siguientes situaciones:
 - Accidente cerebrovascular o ataque cardíaco
 - Dolores de cabeza muy intensos o migrañas
 - Fiebre de causa desconocida
 - Amarilleo de la piel o los blancos de los ojos, ya que esto puede ser indicio de problemas hepáticos graves
 - Certeza o sospecha de embarazo
 - Dolor pélvico o durante las relaciones sexuales
 - Seroconversión VIH positiva, en ella misma o en su pareja
 - Posible exposición a infecciones de transmisión sexual (ITS)
 - Flujo vaginal inusual o llagas genitales
 - Sangrado vaginal excesivo o sangrado que se prolonga por mucho tiempo, o ausencia de una menstruación
 - Imposibilidad de sentir al tacto los cordones de Mirena
- Llene la tarjeta de recordatorios de seguimientos y entréguesela a la paciente.

Información para las pacientes

Mirena®

(sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel)

Mirena no protege contra la infección por el VIH (sida) ni contra otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

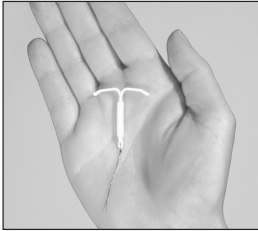
Lea atentamente esta Información para pacientes antes de decidir si Mirena es adecuado para usted. Esta información no reemplaza la consulta con su ginecólogo u otro proveedor de atención médica que se especialice en la salud femenina. Si tiene alguna pregunta acerca de Mirena, consulte con su proveedor de atención médica. Debe informarse también acerca de otros métodos anticonceptivos para que pueda elegir el que sea mejor para usted.

¿Qué es Mirena?

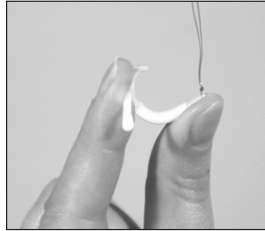
- Mirena es un sistema de liberación de hormonas que su proveedor de atención médica le introduce en el útero para prevenir el embarazo durante un máximo de 5 años.
- Mirena también puede reducir la pérdida de sangre menstrual en mujeres que tienen flujo menstrual profuso y también quieren usar un método anticonceptivo que se introduce en el útero para prevenir el embarazo.
- Su proveedor de atención médica puede extraerle Mirena en cualquier momento.
- Mirena se recomienda para mujeres que han tenido al menos un hijo.

Mirena es un pequeño sistema de plástico flexible con forma de T que libera lentamente una hormona progestágeno denominada levonorgestrel, que se usa en muchas pastillas anticonceptivas. Dado que Mirena libera levonorgestrel en el útero, solo pequeñas cantidades de la hormona ingresan en su torrente sanguíneo. Mirena no contiene estrógenos.

Hay dos cordones delgados unidos al eje de Mirena. Los cordones son la única parte de Mirena que usted podrá sentir una vez que se le coloque Mirena en el útero; sin embargo, a diferencia del hilo de un tampón, los cordones no sobresalen del cuerpo.



Mirena es pequeño



y flexible

¿Qué sucede si necesito un anticonceptivo durante más de 5 años?

Mirena debe extraerse al cabo de 5 años. Su proveedor de atención médica puede colocarle un nuevo Mirena durante la misma consulta, si usted decide seguir usando Mirena.

¿Qué sucede si quiero dejar de usar Mirena?

Mirena está previsto para el uso a largo plazo; sin embargo, usted podrá dejar de usar Mirena en cualquier momento pidiéndole a su proveedor de atención médica que se lo extraiga. Existe la posibilidad de que usted quede embarazada en cuanto le extraigan Mirena, por lo que debe emplear otro método anticonceptivo si desea evitar el embarazo.

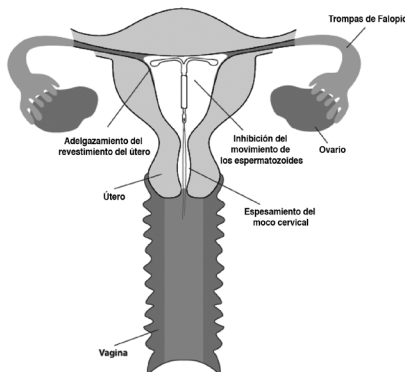
¿Qué sucede si cambio de opinión sobre la anticoncepción y deseo quedar embarazada en menos de 5 años?

Su proveedor de atención médica puede extraerle Mirena en cualquier momento. Usted podría quedar embarazada en cuanto le extraigan Mirena. Alrededor de 8 de cada 10 mujeres que desean quedar embarazadas concebirán en algún momento del primer año posterior a la extracción de Mirena.

¿Cómo actúa Mirena?

Mirena puede actuar de diversas maneras, tales como: espesa el moco cervical; inhibe la capacidad de movimiento de los espermatozoides; acorta la supervivencia de los espermatozoides, y adelgaza el revestimiento del útero. No se sabe con exactitud de qué manera actúan en conjunto estos factores para evitar el embarazo.

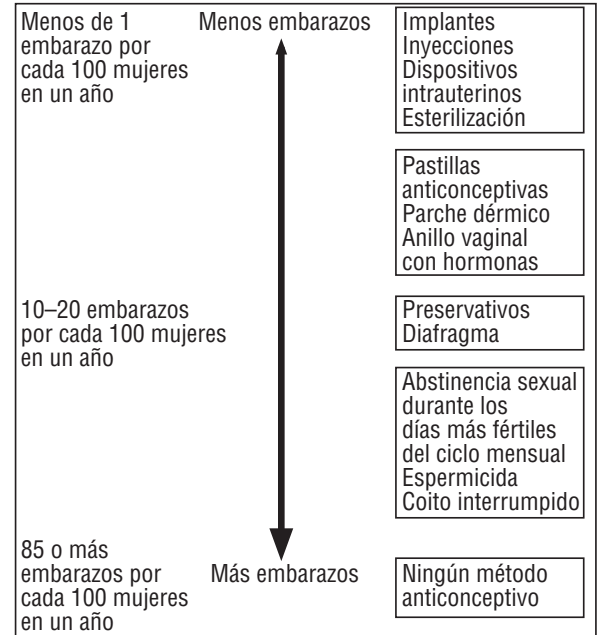
Mirena puede reducir su flujo menstrual porque adelgaza el revestimiento del útero.



¿Qué tan eficaz es Mirena como anticonceptivo?

El siguiente diagrama muestra las probabilidades de embarazo en las mujeres que usan diferentes métodos anticonceptivos. Cada recuadro del diagrama contiene una lista de métodos anticonceptivos que tienen una eficacia similar. Los métodos más eficaces están en la parte superior del diagrama. El recuadro que está en la parte inferior del diagrama muestra las probabilidades de embarazo en las mujeres que no usan anticonceptivos y que intentan quedar embarazadas.

Mirena, que es un dispositivo intrauterino (DIU), está en el recuadro superior del diagrama.



¿Qué tan eficaz es Mirena para reducir el sangrado menstrual profuso?

En el ensayo clínico realizado en mujeres con sangrado menstrual profuso que recibieron tratamiento con Mirena, casi 9 de 10 fueron tratadas eficazmente y sus pérdidas de sangre se redujeron en más de la mitad.

¿Quiénes podrían usar Mirena?

Quizás a usted le convenga elegir Mirena si:

- Quiere un método anticonceptivo a largo plazo asociado a una baja probabilidad de quedar embarazada (menos de 1 en 100)
- Quiere un método anticonceptivo que actúe de forma continua durante un máximo de 5 años
- Quiere un método anticonceptivo que sea reversible
- Quiere un método anticonceptivo que no necesite tomar a diario
- Ha tenido al menos un hijo
- Quiere un tratamiento para sus menstruaciones profusas y está dispuesta a usar un método anticonceptivo que se introduce dentro del útero
- Quiere un método anticonceptivo que no contenga estrógeno

¿Quiénes no deberían usar Mirena?

No use Mirena si usted:

- Está embarazada o podría estarlo; Mirena no puede emplearse como anticonceptivo de emergencia
- Ha tenido una infección pélvica grave denominada enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), salvo que haya tenido un embarazo normal después de que la infección se resolviera
- Tiene actualmente una infección pélvica sin tratar
- Ha tenido una infección pélvica grave en los últimos 3 meses después de un embarazo
- Puede contraer infecciones con facilidad. Por ejemplo, si:
 - Usted o su pareja tienen múltiples parejas sexuales
 - Tiene problemas del sistema inmunitario
 - Abusa de drogas por vía intravenosa
- Ha tenido o sospecha que podría tener cáncer de útero o de cuello uterino
- Tiene sangrado vaginal de causa desconocida
- Tiene enfermedad hepática o tumor en el hígado
- Tiene cáncer de mama o cualquier otro cáncer que sea sensible al progestágeno (una hormona femenina), en la actualidad o en el pasado
- Tiene un dispositivo intrauterino ya colocado en el útero
- Tiene una afección del útero que modifica la forma de la cavidad uterina, como tumores fibroides grandes
- Es alérgica a los componentes levonorgestrel, silicona, polietileno, sílice, sulfato de bario u óxido de hierro

Antes de que le coloquen Mirena, informe a su proveedor de atención médica si usted:

- Ha tenido un ataque cardíaco
- Ha tenido un accidente cerebrovascular
- Nació con una enfermedad cardíaca o tiene problemas de las válvulas cardíacas

- Tiene problemas de coagulación de la sangre o toma medicamentos que reducen la coagulación
- Tiene presión arterial alta
- Tuvo un bebé recientemente o está amamantando
- Tiene dolores de cabeza migrañosos muy intensos

¿Cómo se coloca Mirena?

Su proveedor de atención médica le implanta Mirena durante una cita en el consultorio.

Primero, su proveedor de atención médica le examinará la pelvis para determinar la posición exacta de su útero. Posteriormente, su proveedor de atención médica le limpiará la vagina y el cuello uterino con una solución antiséptica y deslizará hacia el interior del útero un tubo delgado de plástico que contiene Mirena. Luego, su proveedor de atención médica extraerá el tubo de plástico y le dejará Mirena dentro del útero. Su proveedor de atención médica cortará los cordones a una longitud adecuada. La colocación requiere tan solo unos minutos.

Puede que usted tenga dolor, sangrado o mareos durante y después de la colocación. Si sus síntomas no desaparecen dentro de los 30 minutos posteriores a la colocación, es posible que Mirena no haya sido colocado correctamente. Su proveedor de atención médica la examinará para determinar si es necesario extraer Mirena o reemplazarlo.

¿Debo verificar que Mirena esté en su lugar?

Sí, usted debe verificar que Mirena esté en la posición correcta sintiendo al tacto los cordones de extracción. Se recomienda que haga esta verificación una vez por mes. Su proveedor de atención médica debe informarle cómo verificar que Mirena esté en su lugar. Primero, lávese las manos con agua y jabón. Puede efectuar la verificación palpando con los dedos limpios la parte superior de la vagina hasta sentir los cordones de extracción. No tire de los cordones. Si percibe algo más que solo los cordones o si no los puede sentir, es posible que Mirena no esté en la posición correcta y no impida el embarazo. Use un método anticonceptivo auxiliar no hormonal (como preservativos y espermicida) y consulte con su proveedor de atención médica para verificar que Mirena siga colocado en la posición correcta.

¿Cuánto tiempo después de la colocación de Mirena debo acudir nuevamente a mi proveedor de atención médica?

Llame a su proveedor de atención médica si tiene preguntas o inquietudes (consulte “¿Cuándo debo llamar a mi proveedor de atención médica?”). De lo contrario, debe acudir a una cita de seguimiento con su proveedor de atención médica entre 4 y 6 semanas después de la colocación de Mirena, a fin de garantizar que Mirena esté en la posición correcta.

¿Puedo usar tampones con Mirena?

Sí, podrá usar tampones con Mirena.

¿Qué sucede si quedo embarazada mientras uso Mirena?

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si cree que está embarazada. Si queda embarazada mientras utiliza Mirena, es posible que tenga un embarazo ectópico. Esto significa que el embarazo se desarrolla fuera del útero. El sangrado vaginal inusual o el dolor abdominal pueden ser signos de un embarazo ectópico.

El embarazo ectópico es una emergencia médica que a menudo requiere una operación, y puede causar sangrado interno, infertilidad e incluso la muerte. También existen otros riesgos si queda embarazada mientras utiliza Mirena y el embarazo se desarrolla en el útero. Pueden producirse infección grave, aborto, parto prematuro e incluso la muerte si se continúa con un embarazo mientras se tiene implantado un dispositivo intrauterino (DIU). Por este motivo, su proveedor de atención médica podría intentar extraerle Mirena aunque la extracción pueda causar un aborto. Si no se puede extraer Mirena, hable con su proveedor de atención médica sobre los beneficios y los riesgos de continuar con el embarazo.

Si continúa con su embarazo, consulte con su proveedor de atención médica con regularidad. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas similares a los de la gripe, fiebre, escalofríos, cólicos, dolor, sangrado, flujo vaginal o líquido que sale de la vagina. Estos síntomas podrían ser indicio de infección.

No se sabe si Mirena puede afectar al feto a largo plazo si se deja colocado durante un embarazo.

¿Qué cambios ocasionará Mirena en mis menstruaciones?

Durante los primeros 3 a 6 meses, es posible que su menstruación se vuelva irregular y se prolongue la cantidad de días con sangrado. También es posible que usted presente sangrado ligero o pérdidas intermenstruales frecuentes. Algunas mujeres presentan sangrado profuso durante este período. Después de que haya utilizado Mirena durante algún tiempo, es probable que disminuya la cantidad de días con sangrado y pérdidas intermenstruales. Existe una leve probabilidad de que sus menstruaciones cesen del todo.

En algunas mujeres con sangrado profuso, la pérdida total de sangre por ciclo disminuye progresivamente con el uso continuado del sistema. La cantidad de pérdidas intermenstruales y días con sangrado podría aumentar inicialmente, pero en general disminuye durante los meses posteriores.

¿Es seguro amamantar mientras utilice Mirena?

Podrá usar Mirena mientras esté amamantando si han transcurrido más de 6 semanas desde que usted tuvo a su bebé. Si está amamantando, no es probable que Mirena afecte la calidad o la cantidad de su leche ni tampoco la salud de su bebé lactante. Sin embargo, se han notificado casos aislados que señalan una disminución en la producción de leche entre las mujeres que usan pastillas anticonceptivas que contienen solo progestágenos.

¿Interferirá Mirena en las relaciones sexuales?

Usted y su pareja no deberían percibir la presencia de Mirena durante las relaciones sexuales. Mirena se coloca en el útero, no en la vagina. Es posible que en ocasiones su pareja sienta los cordones. Si esto sucede, hable con su proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de Mirena?

Mirena puede causar efectos secundarios graves, tales como:

- **Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).** Algunas usuarias de DIU contraen una infección pélvica grave denominada enfermedad inflamatoria pélvica. La EIP generalmente se transmite por vía sexual. Las probabilidades de contraer EIP serán mayores si usted o su pareja tienen relaciones sexuales con otras parejas. La EIP puede causar problemas graves, como infertilidad, embarazo ectópico o dolor pélvico que no desaparece. La EIP se trata habitualmente con antibióticos. Los casos más graves de EIP pueden requerir una operación. En ocasiones, es necesario efectuar una histerectomía (extirpación del útero). En casos poco frecuentes, las infecciones que se inician como EIP pueden incluso causar la muerte.
- **Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos de EIP:** sangrado profuso o prolongado; flujo vaginal inusual; dolor en la parte inferior del abdomen (área estomacal); dolor al tener relaciones sexuales; escalofríos, o fiebre.
- **Infecciones potencialmente mortales.** Puede producirse una infección potencialmente mortal durante los primeros días después de la colocación de Mirena. Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta dolor intenso o fiebre poco después de la colocación de Mirena.
- **Perforación.** Mirena puede adherirse (incrustarse) a la pared del útero o atravesarla, lo que se denomina perforación. Si esto sucede, es posible que Mirena ya no impida el embarazo. Si se produce una perforación, Mirena podría salir del útero y causar la formación de cicatrices internas, infección o daño a otros órganos, y quizás se necesite una operación para extraer Mirena. El riesgo de perforación es mayor para las mujeres en período de lactancia.

Entre los efectos secundarios frecuentes de Mirena figuran:

- Dolor, sangrado o mareos durante y después de la colocación. Si estos síntomas no desaparecen dentro de los 30 minutos posteriores a la colocación, es posible que Mirena no se haya colocado correctamente. Su proveedor de atención médica la examinará para determinar si es necesario extraer Mirena o reemplazarlo.
- **Expulsión.** Mirena podría salirse por sí solo. Esto se denomina expulsión. Si Mirena se sale, usted puede quedar embarazada. Si cree que Mirena se ha salido, use un método anticonceptivo auxiliar, como preservativos y espermicida, y llame a su proveedor de atención médica.
- **Ausencia de menstruaciones.** Alrededor de 2 de cada 10 mujeres dejan de menstruar después de 1 año de usar Mirena. Si usted no ha tenido una menstruación durante 6 semanas de uso de Mirena, llame a su proveedor de atención médica. Una vez que se le extraiga Mirena, volverá a tener menstruaciones.
- **Cambios en el sangrado.** Quizás presente sangrado y pérdidas intermenstruales, especialmente durante los primeros 3 a 6 meses. En ocasiones, al principio el sangrado es más profuso de lo habitual. Sin embargo, por lo general el sangrado se vuelve más leve de lo habitual y puede ser irregular. Llame a su proveedor de atención médica si el sangrado sigue siendo más profuso de lo habitual o se incrementa después de haber sido leve durante un tiempo.
- **Quistes en el ovario.** En alrededor de 12 de cada 100 mujeres que usan Mirena se forma un quiste en el ovario. Dichos quistes suelen desaparecer por sí solos al cabo de uno o dos meses. Sin embargo, los quistes pueden causar dolor y, en ocasiones, requerir una operación.

Esta no es una lista completa de todos los efectos secundarios posibles de Mirena. Para obtener más información, consulte con su proveedor de atención médica.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional respecto a los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios al fabricante llamando al 1-888-842-2937, o a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Una vez que Mirena esté colocado, ¿cuándo debo llamar a mi proveedor de atención médica?

Llame a su proveedor de atención médica si tiene alguna inquietud acerca de Mirena. Asegúrese de llamar en los siguientes casos:

- Cree que está embarazada
- Tiene dolor pélvico o durante las relaciones sexuales
- Tiene flujo vaginal inusual o llagas genitales
- Tiene fiebre de causa desconocida, síntomas similares a los de la gripe o escalofríos
- Podría estar expuesta a infecciones de transmisión sexual (ITS)
- No puede sentir al tacto los cordones de Mirena
- Presenta dolores de cabeza muy intensos o migrañas
- Presenta un color amarillento en la piel o el blanco de los ojos. Estos pueden ser indicios de problemas hepáticos.
- Ha tenido un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco
- Usted o su pareja se vuelven VIH positivos
- Tiene sangrado vaginal excesivo o sangrado que se prolonga por mucho tiempo

Recomendaciones generales sobre medicamentos recetados

A veces los medicamentos se recetan para tratar afecciones que no se mencionan en los folletos de información para pacientes. En este folleto se resume la información más importante acerca de Mirena. Si desea obtener

más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica que le proporcione información sobre Mirena dirigida a profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite www.mirena-us.com o llame al 1-888-842-2937.

Esta Información para pacientes ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado para:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Fabricado en Finlandia

© 2014, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Reservados todos los derechos.

Mayo de 2014

Este folleto de información para pacientes se actualizó en mayo de 2014.

6905700M2S

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MIRENA safely and effectively. See full prescribing information for MIRENA.

MIRENA (levonorgestrel-releasing intrauterine system)

Initial U.S. Approval: 2000

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2) 05/2014
Warnings and Precautions (5.6) 02/2013

INDICATIONS AND USAGE

Mirena is a progestin-containing intrauterine system indicated for:

- Intrauterine contraception for up to 5 years (1)
- Treatment of heavy menstrual bleeding for women who choose to use intrauterine contraception as their method of contraception. (1)

It is recommended for women who have had at least one child.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Initial release rate of levonorgestrel (LNG) is 20 mcg/day; this rate is reduced by about 50% after 5 years; Mirena must be removed or replaced after 5 years. (2)
- To be inserted by a trained healthcare provider using strict aseptic technique. Follow insertion instructions exactly as described. (2.1)
- Patient should be re-examined and evaluated 4 to 6 weeks after insertion; then, yearly or more often if indicated. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- One sterile intrauterine system consisting of a T-shaped polyethylene frame with a steroid reservoir containing 52 mg levonorgestrel packaged within a sterile inserter (3)

CONTRAINDICATIONS

- Pregnancy or suspicion of pregnancy. Cannot be used for post-coital contraception (4).
- Congenital or acquired uterine anomaly if it distorts the uterine cavity (4)
- Acute pelvic inflammatory disease (PID) or a history of PID unless there has been a subsequent intrauterine pregnancy (4)
- Postpartum endometritis or infected abortion in the past 3 months (4)
- Known or suspected uterine or cervical neoplasia (4)
- Known or suspected breast cancer or other progestin-sensitive cancer (4)
- Uterine bleeding of unknown etiology (4)

- Untreated acute cervicitis or vaginitis or other lower genital tract infections (4)
- Acute liver disease or liver tumor (benign or malignant) (4)
- Increased susceptibility to pelvic infection (4)
- A previous intrauterine device (IUD) that has not been removed (4)
- Hypersensitivity to any component of Mirena (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Remove Mirena if pregnancy occurs with Mirena in place. If pregnancy occurs, there is increased risk of ectopic pregnancy including loss of fertility, pregnancy loss, septic abortion (including septicemia, shock and death), and premature labor and delivery. (5.1, 5.2)
- Group A streptococcal infection has been reported; strict aseptic technique is essential during insertion. (5.3)
- Before using Mirena, consider the risks of PID. (5.4)
- Bleeding patterns become altered, may remain irregular and amenorrhea may ensue. (5.5)
- Perforation may occur and may reduce contraceptive effectiveness. Risk is increased if inserted in lactating women and may be increased if inserted in women with fixed retroverted uteri and postpartum. (5.6)
- Partial or complete expulsion may occur. (5.7)
- Evaluate persistent enlarged ovarian follicles or ovarian cysts. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions reported in clinical trials (> 10% users) are uterine/vaginal bleeding alterations (51.9%), amenorrhea (23.9%), intermenstrual bleeding and spotting (23.4%), abdominal /pelvic pain (12.8%) and ovarian cysts (12%). (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Drugs or herbal products that induce certain enzymes, such as CYP3A4, may decrease the serum concentration of progestins. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Small amounts of progestins pass into breast milk resulting in detectable steroid levels in infant serum. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 5/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1. Insertion Instructions
- 2.2 Patient Follow-up
- 2.3 Removal of Mirena
- 2.4 Continuation of Contraception after Removal

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Ectopic Pregnancy
- 5.2 Intrauterine Pregnancy
- 5.3 Sepsis
- 5.4 Pelvic Infection
- 5.5 Irregular Bleeding and Amenorrhea
- 5.6 Perforation
- 5.7 Expulsion
- 5.8 Ovarian Cysts
- 5.9 Breast Cancer
- 5.10 Clinical Considerations for Use and Removal

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

11 DESCRIPTION

11.1 Mirena

11.2 Inserter

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trials on Contraception

14.2 Clinical Trial on Heavy Menstrual Bleeding

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

- Mirena is indicated for intrauterine contraception for up to 5 years.
- Mirena is also indicated for the treatment of heavy menstrual bleeding in women who choose to use intrauterine contraception as their method of contraception.

Mirena is recommended for women who have had at least one child.

The system should be replaced after 5 years if continued use is desired.

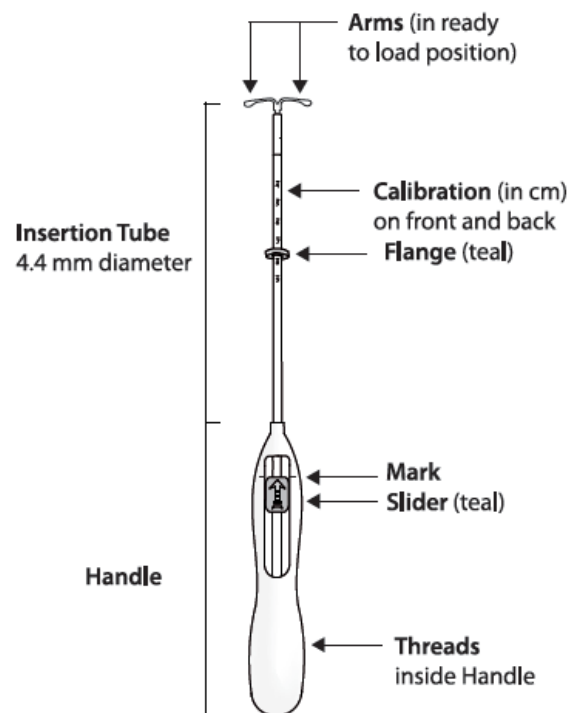
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Mirena contains 52 mg of levonorgestrel (LNG). Initially, LNG is released at a rate of approximately 20 mcg/day. This rate decreases progressively to half that value after 5 years.

Mirena must be removed by the end of the fifth year and can be replaced at the time of removal with a new Mirena if continued contraceptive protection is desired.

Mirena is supplied within an inserter in a sterile package (see Figure 1) that must not be opened until required for insertion [see Description (11.2)]. Do not use if the seal of the sterile package is broken or appears compromised. Use strict aseptic techniques throughout the insertion procedure [see Warnings and Precautions (5.3)].

Mirena and Inserter



2.1. Insertion Instructions

- A complete medical and social history should be obtained to determine conditions that might influence the selection of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG IUS) for contraception. If indicated, perform a physical examination, and appropriate tests for any forms of genital or other sexually transmitted infections. [See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.10).]
- Follow the insertion instructions exactly as described in order to ensure proper placement and avoid premature release of Mirena from the inserter. Once released, Mirena cannot be re-loaded.

- Mirena should be inserted by a trained healthcare provider. Healthcare providers should become thoroughly familiar with the insertion instructions before attempting insertion of Mirena.
- Insertion may be associated with some pain and/or bleeding or vasovagal reactions (for example, syncope, bradycardia), or with seizure in an epileptic patient, especially in patients with a predisposition to these symptoms. Consider administering analgesics prior to insertion.

Timing of Insertion

- Insert Mirena into the uterine cavity during the first seven days of the menstrual cycle or immediately after a first trimester abortion. Back up contraception is not needed when Mirena is inserted as directed.
- Postpone postpartum insertion and insertions following second trimester abortions a minimum of six weeks or until the uterus is fully involuted. If involution is delayed, wait until involution is complete before insertion [see *Warnings and Precautions* (5.6, 5.7)].

Tools for Insertion

Preparation

- Gloves
- Speculum
- Sterile uterine sound
- Sterile tenaculum
- Antiseptic solution, applicator

Procedure

- Sterile gloves
- Mirena with inserter in sealed package
- Instruments and anesthesia for paracervical block, if anticipated
- Consider having an unopened backup Mirena available
- Sterile, sharp curved scissors

Preparation for insertion

- Exclude pregnancy and confirm that there are no other contraindications to the use of Mirena.
- Ensure that the patient understands the contents of the Patient Information Booklet and obtain the signed patient informed consent located on the last page of the Patient Information Booklet.
- With the patient comfortably in lithotomy position, do a bimanual exam to establish the size, shape and position of the uterus.
- Gently insert a speculum to visualize the cervix.
- Thoroughly cleanse the cervix and vagina with a suitable antiseptic solution.
- Prepare to sound the uterine cavity. Grasp the upper lip of the cervix with a tenaculum forceps and gently apply traction to stabilize and align the cervical canal with the uterine cavity. Perform a paracervical block if needed. If the uterus is retroverted, it may be more appropriate to grasp the lower lip of the cervix. The tenaculum should remain in position and gentle traction on the cervix should be maintained throughout the insertion procedure.
- Gently insert a uterine sound to check the patency of the cervix, measure the depth of the uterine cavity in centimeters, confirm cavity direction, and detect the presence of any uterine anomaly. If you encounter difficulty or cervical stenosis, use dilatation, and not force, to overcome resistance. If cervical dilatation is required, consider using a paracervical block.
- The uterus should sound to a depth of 6 to 10 cm. Insertion of Mirena into a uterine cavity less than 6 cm by sounding may increase the incidence of expulsion, bleeding, pain, perforation, and possibly pregnancy.

Insertion Procedure

Proceed with insertion only after completing the above steps and ascertaining that the patient is appropriate for Mirena. Ensure use of aseptic technique throughout the entire procedure.

Step 1—Opening of the package

- Open the package (Figure 1). The contents of the package are sterile.

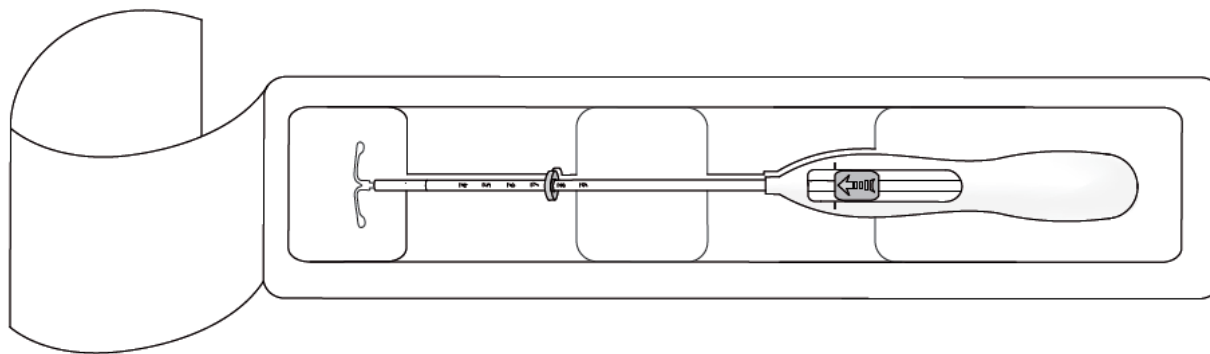


Figure 1. Opening the Mirena Package

- Using sterile gloves lift the handle of the sterile inserter and remove from the sterile package.

Step 2—Load Mirena into the insertion tube

- Push the slider forward as far as possible in the direction of the arrow thereby moving the insertion tube over the Mirena T-body to load Mirena into the insertion tube (Figure 2). The tips of the arms will meet to form a rounded end that extends slightly beyond the insertion tube.

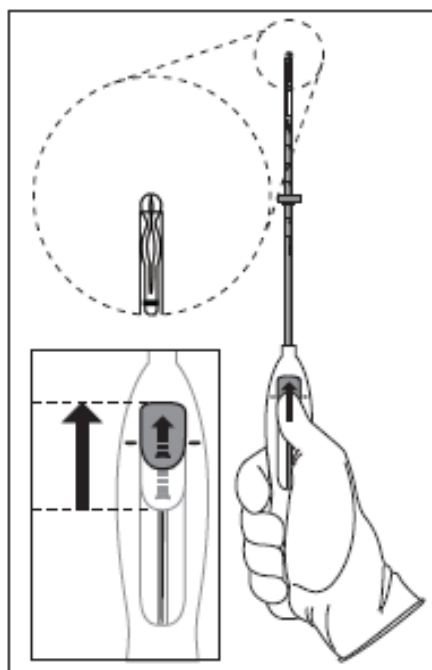


Figure 2. Move slider all the way to the forward position to load Mirena

- Maintain forward pressure with your thumb or forefinger on the slider. DO NOT move the slider downward at this time as this may prematurely release the threads of Mirena. Once the slider is moved below the mark, Mirena cannot be re-loaded.

Step 3—Setting the flange

- Holding the slider in this forward position, set the upper edge of the flange to correspond to the uterine depth (in centimeters) measured during sounding (Figure 3).

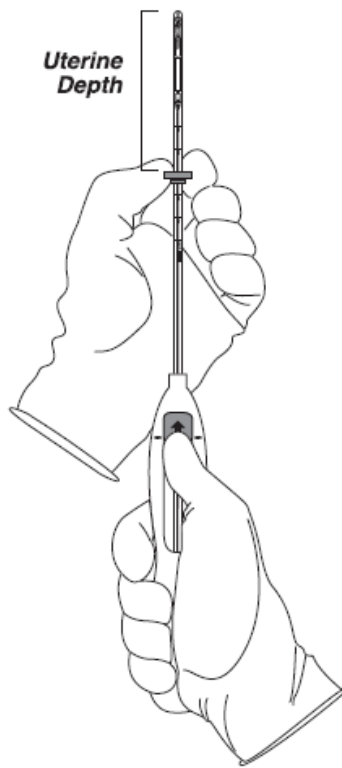


Figure 3. Setting the flange

Step 4—Mirena is now ready to be inserted

- Continue holding the slider in this forward position. Advance the inserter through the cervix until the flange is approximately 1.5–2 cm from the cervix and then pause (Figure 4).

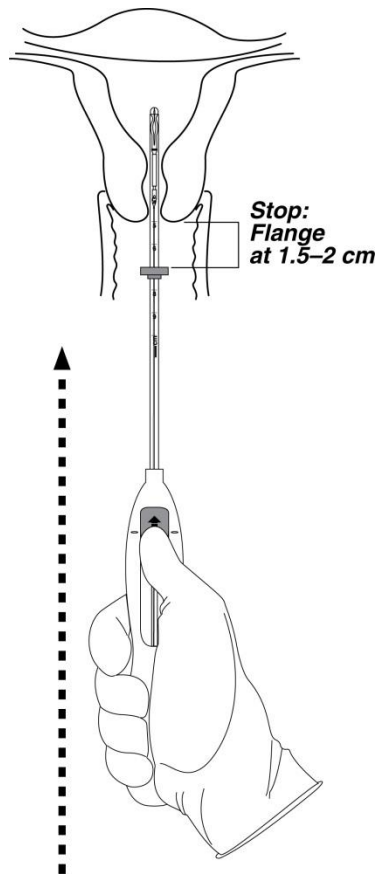


Figure 4. Advancing insertion tube until flange is 1.5 to 2 cm from the cervix

Do not force the inserter. If necessary, dilate the cervical canal.

Step 5—Open the arms

- While holding the inserter steady, move the slider down to the mark to release the arms of Mirena (Figure 5). Wait 10 seconds for the horizontal arms to open completely.

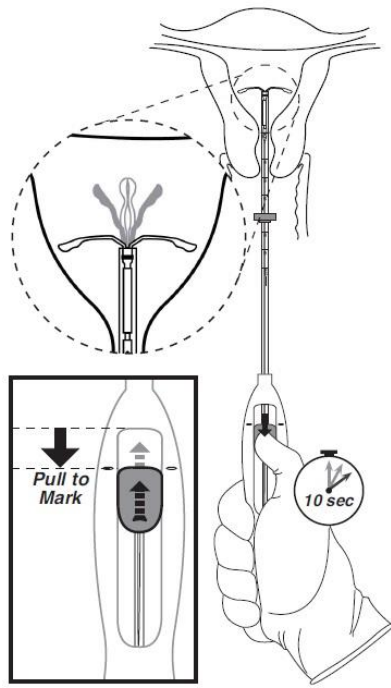


Figure 5. Move the slider back to the mark to release and open the arms

Step 6—Advance to fundal position

- Advance the inserter gently towards the fundus of the uterus until the flange touches the cervix. If you encounter fundal resistance do not continue to advance. Mirena is now in the fundal position (Figure 6). Fundal positioning of Mirena is important to prevent expulsion.

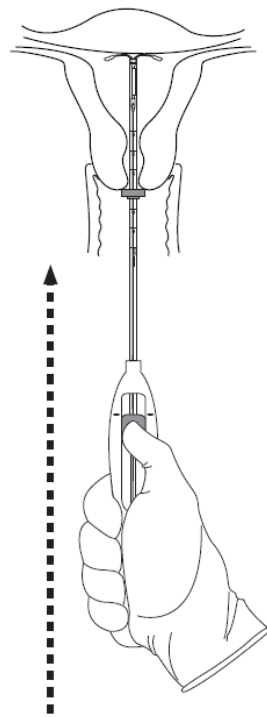


Figure 6. Move Mirena into the fundal position

Step 7—Release Mirena and withdraw the inserter

- Holding the entire inserter firmly in place, release Mirena by moving the slider all the way down (Figure 7).

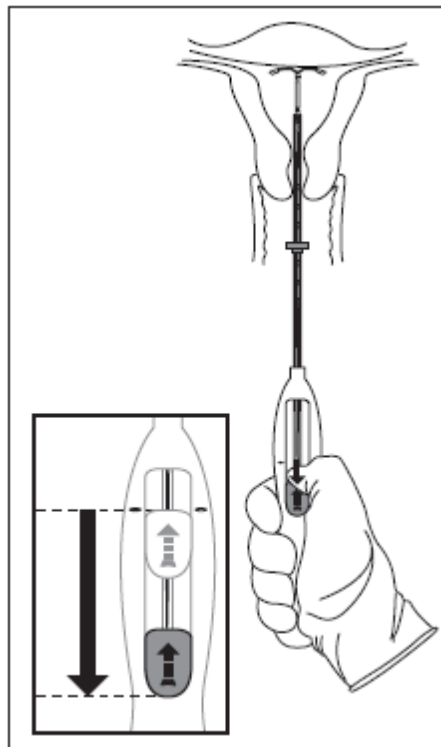


Figure 7. Move the slider all the way down to release Mirena from the insertion tube

- Continue to hold the slider all the way down while you slowly and gently withdraw the inserter from the uterus.
- Using a sharp, curved scissor, cut the threads perpendicular, leaving about 3 cm visible outside of the cervix [cutting threads at an angle may leave sharp ends (Figure 8)]. Do not apply tension or pull on the threads when cutting to prevent displacing Mirena.

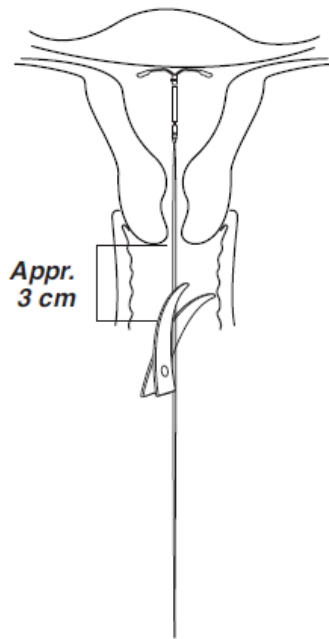


Figure 8. Cutting the threads

Mirena insertion is now complete. Prescribe analgesics, if indicated. Keep a copy of the Consent Form with lot number for your records.

Important information to consider during or after insertion

- If you suspect that Mirena is not in the correct position, check placement (for example, using transvaginal ultrasound). Remove Mirena if it is not positioned completely within the uterus. A removed Mirena must not be re-inserted.
- If there is clinical concern, exceptional pain or bleeding during or after insertion, appropriate steps (such as physical examination and ultrasound) should be taken immediately to exclude perforation.

2.2 Patient Follow-up

- Reexamine and evaluate patients 4 to 6 weeks after insertion and once a year thereafter, or more frequently if clinically indicated.

2.3 Removal of Mirena

Timing of Removal

- Mirena should not remain in the uterus after 5 years.
- If pregnancy is not desired, the removal should be carried out during menstruation, provided the woman is still experiencing regular menses. If removal will occur at other times during the cycle, consider starting a new contraceptive method a week prior to removal. If removal occurs at other times during the cycle and the woman has had intercourse in the week prior to removal, she is at risk of pregnancy. [See *Dosage and Administration (2.4).*]

Tools for Removal

Preparation

- Gloves
- Speculum

Procedure

- Sterile forceps

Removal Procedure

- Remove Mirena by applying gentle traction on the threads with forceps. (Figure 9).

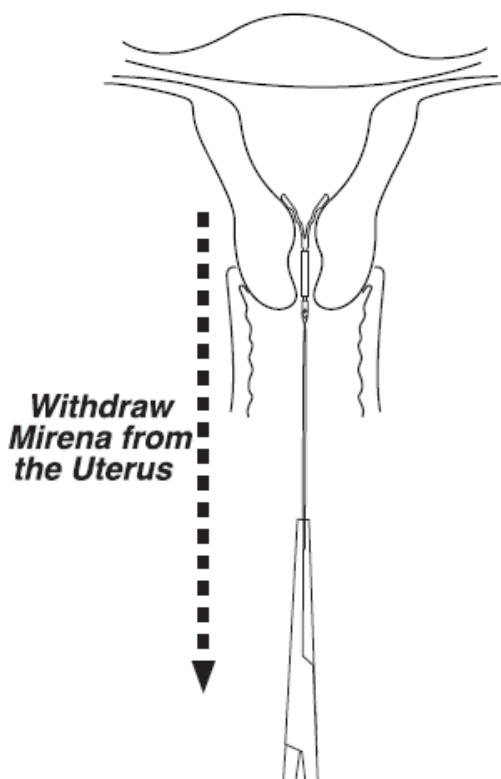


Figure 9. Removal of Mirena

- If the threads are not visible, determine location of Mirena by ultrasound [see *Warnings and Precautions (5.10)*].
- If Mirena is found to be in the uterine cavity on ultrasound exam, it may be removed using a narrow forceps, such as an alligator forceps. This may require dilation of the cervical canal. After removal of Mirena, examine the system to ensure that it is intact.
- Removal may be associated with some pain and/or bleeding or vasovagal reactions (for example, syncope, or a seizure in an epileptic patient).

2.4 Continuation of Contraception after Removal

- If pregnancy is not desired and if a woman wishes to continue using Mirena, a new system can be inserted immediately after removal any time during the cycle.
- If a patient with regular cycles wants to start a different birth control method, time removal and initiation of new method to ensure continuous contraception. Either remove Mirena during the first 7 days of the menstrual cycle and start the new method immediately thereafter or start the new method at least 7 days prior to removing Mirena if removal is to occur at other times during the cycle.

- If a patient with irregular cycles or amenorrhea wants to start a different birth control method, start the new method at least 7 days before removal.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Mirena is a LNG-releasing IUS consisting of a T-shaped polyethylene frame with a steroid reservoir containing a total of 52 mg LNG.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of Mirena is contraindicated when one or more of the following conditions exist:

- Pregnancy or suspicion of pregnancy; cannot be used for post-coital contraception [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Congenital or acquired uterine anomaly including fibroids if they distort the uterine cavity
- Acute pelvic inflammatory disease or a history of pelvic inflammatory disease unless there has been a subsequent intrauterine pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Postpartum endometritis or infected abortion in the past 3 months
- Known or suspected uterine or cervical neoplasia
- Known or suspected breast cancer or other progestin-sensitive cancer, now or in the past
- Uterine bleeding of unknown etiology
- Untreated acute cervicitis or vaginitis, including bacterial vaginosis or other lower genital tract infections until infection is controlled
- Acute liver disease or liver tumor (benign or malignant)
- Conditions associated with increased susceptibility to pelvic infections [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- A previously inserted intrauterine device (IUD) that has not been removed
- Hypersensitivity to any component of this product [*see Adverse Reactions (6.2)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ectopic Pregnancy

Evaluate women for ectopic pregnancy if they become pregnant with Mirena in place because the likelihood of a pregnancy being ectopic is increased with Mirena. Up to half of pregnancies that occur with Mirena in place are likely to be ectopic. Also consider the possibility of ectopic pregnancy in the case of lower abdominal pain, especially in association with missed periods or if an amenorrheic woman starts bleeding.

The incidence of ectopic pregnancy in clinical trials with Mirena, which excluded women with a history of ectopic pregnancy, was approximately 0.1% per year. The risk of ectopic pregnancy, in women who have a history of ectopic pregnancy and use Mirena is unknown. Women with a previous history of ectopic pregnancy, tubal surgery or pelvic infection carry a higher risk of ectopic pregnancy. Ectopic pregnancy may result in loss of fertility.

5.2 Intrauterine Pregnancy

If pregnancy occurs while using Mirena, remove Mirena because leaving it in place may increase the risk of spontaneous abortion and preterm labor. Removal of Mirena or probing of the uterus may also result in spontaneous abortion. In the event of an intrauterine pregnancy with Mirena, consider the following:

Septic abortion

In patients becoming pregnant with an IUD in place, septic abortion - with septicemia, septic shock, and death - may occur.

Continuation of pregnancy

If a woman becomes pregnant with Mirena in place and if Mirena cannot be removed or the woman chooses not to have it removed, warn her that failure to remove Mirena increases the risk of miscarriage, sepsis, premature labor and premature delivery. Follow her pregnancy closely and advise her to report immediately any symptom that suggests complications of the pregnancy.

Long-term effects and congenital anomalies

When pregnancy continues with Mirena in place, long-term effects on the offspring are unknown. Congenital anomalies in live births have occurred infrequently. No clear trend towards specific anomalies has been observed. Because of the local exposure of the fetus to LNG, the possibility of teratogenicity following exposure to Mirena cannot be completely excluded. Some observational data support a small increased risk of masculinization of the external genitalia of the female fetus following exposure to progestins at doses greater than those currently used for oral contraception. Whether these data apply to Mirena is unknown.

5.3 Sepsis

Severe infection or sepsis, including Group A streptococcal sepsis (GAS), have been reported following insertion of Mirena. In some cases, severe pain occurred within hours of insertion followed by sepsis within days. Because death from GAS is more likely if treatment is delayed, it is important to be aware of these rare but serious infections. Aseptic technique during insertion of Mirena is essential in order to minimize serious infections such as GAS.

5.4 Pelvic Infection

Pelvic Inflammatory Disease (PID)

Mirena is contraindicated in the presence of known or suspected PID or in women with a history of PID unless there has been a subsequent intrauterine pregnancy [see *Contraindications (4)*]. IUDs have been associated with an increased risk of PID, most likely due to organisms being introduced into the uterus during insertion. In clinical trials, total combined upper genital infections were reported in 3.5% of Mirena users. More specifically, endometritis was reported in 2.1%, PID in 0.6%, and all other upper genital infections in $\leq 0.5\%$ of women overall. These infections occurred more frequently within the first year. In a clinical trial with other IUDs¹ and a clinical trial with an IUD similar to Mirena, the highest rate occurred within the first month after insertion.

Promptly examine users with complaints of lower abdominal or pelvic pain, odorous discharge, unexplained bleeding, fever, genital lesions or sores. Remove Mirena in cases of recurrent endometritis or PID, or if an acute pelvic infection is severe or does not respond to treatment.

Women at increased risk for PID

PID is often associated with a sexually transmitted infection, and Mirena does not protect against sexually transmitted infection. The risk of PID is greater for women who have multiple sexual partners, and also for women whose sexual partner(s) have multiple sexual partners. Women who have had PID are at increased risk for a recurrence or re-infection. In particular, ascertain whether the woman is at increased risk of infection (for example, leukemia, acquired immune deficiency syndrome [AIDS], IV drug abuse).

Asymptomatic PID

PID may be asymptomatic but still result in tubal damage and its sequelae.

Treatment of PID

Following a diagnosis of PID, or suspected PID, bacteriologic specimens should be obtained and antibiotic therapy should be initiated promptly. Removal of Mirena after initiation of antibiotic therapy is usually appropriate. Guidelines for PID treatment are available from the Centers for Disease Control (CDC), Atlanta, Georgia.

Actinomycosis

Actinomycosis has been associated with IUDs. Symptomatic women should have Mirena removed and should receive antibiotics. The significance of actinomyces-like organisms on Pap smear in an asymptomatic IUD user is unknown, and so this finding alone does not always require Mirena removal and treatment. When possible, confirm a Pap smear diagnosis with cultures.

5.5 Irregular Bleeding and Amenorrhea

Mirena can alter the bleeding pattern and result in spotting, irregular bleeding, heavy bleeding, oligomenorrhea and amenorrhea. During the first three to six months of Mirena use, the number of bleeding and spotting days may be increased and bleeding patterns may be irregular. Thereafter the number of bleeding and spotting days usually decreases

but bleeding may remain irregular. If bleeding irregularities develop during prolonged treatment, appropriate diagnostic measures should be taken to rule out endometrial pathology.

Amenorrhea develops in approximately 20% of Mirena users by one year. The possibility of pregnancy should be considered if menstruation does not occur within six weeks of the onset of previous menstruation. Once pregnancy has been excluded, repeated pregnancy tests are generally not necessary in amenorrheic women unless indicated, for example, by other signs of pregnancy or by pelvic pain [see *Clinical Studies (14.1)*].

In most women with heavy menstrual bleeding, the number of bleeding and spotting days may also increase during the initial months of therapy but usually decrease with continued use; the volume of blood loss per cycle progressively becomes reduced [see *Clinical Studies (14.2)*].

5.6 Perforation

Perforation (total or partial, including penetration/embedment of Mirena in the uterine wall or cervix) may occur most often during insertion, although the perforation may not be detected until sometime later. Perforation may reduce contraceptive efficacy and result in pregnancy. The incidence of perforation during clinical trials, which excluded breastfeeding women, was < 0.1%.

If perforation occurs, locate and remove Mirena. Surgery may be required. Delayed detection or removal of Mirena in case of perforation may result in migration outside the uterine cavity, adhesions, peritonitis, intestinal perforations, intestinal obstruction, abscesses and erosion of adjacent viscera.

An interim analysis from a large postmarketing safety study shows an increased risk of perforation in lactating women. The risk of perforation may be increased if Mirena is inserted when the uterus is fixed retroverted or not completely involuted during the postpartum period. Delay Mirena insertion a minimum of six weeks or until involution is complete following a delivery or a second trimester abortion.

5.7 Expulsion

Partial or complete expulsion of Mirena may occur resulting in the loss of contraceptive protection. Expulsion may be associated with symptoms of bleeding or pain, or it may be asymptomatic and go unnoticed. Mirena typically decreases menstrual bleeding over time; therefore, an increase of menstrual bleeding may be indicative of an expulsion. The risk of expulsion may be increased when the uterus is not completely involuted. In clinical trials, a 4.5% expulsion rate was reported over the 5-year study duration.

Delay Mirena insertion a minimum of six weeks or until uterine involution is complete following a delivery or a second trimester abortion. Remove a partially expelled Mirena. If expulsion has occurred, Mirena may be replaced within 7 days after the onset of a menstrual period after pregnancy has been ruled out.

5.8 Ovarian Cysts

Because the contraceptive effect of Mirena is mainly due to its local effects within the uterus, ovulatory cycles with follicular rupture usually occur in women of fertile age using Mirena. Sometime atresia of the follicle is delayed and the follicle may continue to grow. Ovarian cysts have been reported in approximately 8% of women using Mirena. Most of these cysts are asymptomatic, although some may be accompanied by pelvic pain or dyspareunia.

In most cases the ovarian cysts disappear spontaneously during two to three months observation. Evaluate persistent ovarian cysts. Surgical intervention is not usually required.

5.9 Breast Cancer

Women who currently have or have had breast cancer, or have a suspicion of breast cancer, should not use hormonal contraception because some breast cancers are hormone-sensitive [see *Contraindications (4)*].

Spontaneous reports of breast cancer have been received during postmarketing experience with Mirena. Two observational studies have not provided evidence of an increased risk of breast cancer during the use of Mirena.

5.10 Clinical Considerations for Use and Removal

Use Mirena with caution after careful assessment if any of the following conditions exist, and consider removal of the system if any of them arise during use:

- Coagulopathy or use of anticoagulants
- Migraine, focal migraine with asymmetrical visual loss or other symptoms indicating transient cerebral ischemia
- Exceptionally severe headache
- Marked increase of blood pressure
- Severe arterial disease such as stroke or myocardial infarction

In addition, consider removing Mirena if any of the following conditions arise during use [*see Contraindications (4)*]:

- Uterine or cervical malignancy
- Jaundice

If the threads are not visible or are significantly shortened they may have broken or retracted into the cervical canal or uterus. Consider the possibility that the system may have been displaced (for example, expelled or perforated the uterus) [*see Warnings and Precautions (5.6, 5.7)*]. Exclude pregnancy and verify the location of Mirena, for example, by sonography, X-ray, or by gentle exploration of the cervical canal with a suitable instrument. If Mirena is displaced, remove it. A new Mirena may be inserted at that time or during the next menses if it is certain that conception has not occurred. If Mirena is in place with no evidence of perforation, no intervention is indicated.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious or otherwise important adverse reactions are discussed in elsewhere in the labeling:

- Ectopic Pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Intrauterine Pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Group A Streptococcal Sepsis (GAS) [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Pelvic Inflammatory Disease [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Alterations of Bleeding Patterns [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Perforation [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Expulsion [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Ovarian Cysts [*see Warnings and Precautions (5.8)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data provided reflect the experience with the use of Mirena in the adequate and well-controlled studies for contraception (n=2,339) and heavy menstrual bleeding (n=80). For the contraception indication, Mirena was compared to a copper IUD (n=1,855), to another formulation of LNG IUS (n=390) and to a combined oral contraceptive (n=94) in women 18 to 35 years old. The data cover more than 92,000 woman-months of exposure. For the treatment of heavy menstrual bleeding indication (n=80), the subjects included women aged 26 to 50 with confirmed heavy bleeding and exposed for a median of 183 treatment days of Mirena (range 7 to 295 days). The frequencies of reported adverse drug reactions represent crude incidences.

The adverse reactions seen across the two indications overlapped, and are reported using the frequencies from the contraception studies.

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$ users) are uterine/vaginal bleeding alterations (51.9%), amenorrhea (23.9%), intermenstrual bleeding and spotting (23.4%), abdominal/pelvic pain (12.8%), ovarian cysts (12%), headache/migraine (7.7%), acne (7.2%), depressed/altered mood (6.4%), menorrhagia (6.3%), breast tenderness/pain (4.9%), vaginal discharge (4.9%) and IUD expulsion (4.9%).

Other relevant adverse reactions occurring in $<5\%$ of subjects include nausea, nervousness, vulvovaginitis, dysmenorrhea, back pain, weight increase, decreased libido, cervicitis/Papanicolaou smear normal/class II, hypertension, dyspareunia, anemia, alopecia, skin disorders including eczema, pruritus, rash and urticaria, abdominal distention, hirsutism and edema.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Mirena. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Angioedema
- Device breakage

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with Mirena.

Drugs or herbal products that induce enzymes, including CYP3A4, that metabolize progestins may decrease the serum concentrations of progestins.

Some drugs or herbal products that may decrease the serum concentration of LNG include:

- Barbiturates
- Bosentan
- Carbamazepine
- Efavirenz
- Felbamate
- Griseofulvin
- Nevirapine
- Oxcarbazepine
- Phenytoin
- Rifabutin
- Rifampin
- St. John's wort
- Topiramate

Significant changes (increase or decrease) in the serum concentrations of the progestin have been noted in some cases of co-administration with HIV protease inhibitors or with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. CYP3A4 inhibitors such as itraconazole or ketoconazole may increase plasma hormone levels.

Consult the labeling of all concurrently used drugs to obtain further information about interactions with Mirena or the potential for enzyme alterations.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

The use of Mirena during an existing or suspected pregnancy is contraindicated. Many studies have found no harmful effects on fetal development associated with long-term use of contraceptive doses of oral progestins. The few studies of infant growth and development that have been conducted with progestin-only pills have not demonstrated significant adverse effects. *[See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2).]*

8.3 Nursing Mothers

In general, no adverse effects of progestin-only contraceptives have been found on breastfeeding performance or on the health, growth, or development of the infant. Isolated postmarketing cases of decreased milk production have been reported. Small amounts of progestins were observed to pass into the breast milk of nursing mothers who used Mirena, resulting in detectable steroid levels in infant serum. *[See Warnings and Precautions (5.6).]*

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of Mirena have been established in women of reproductive age. Efficacy is expected to be the same for postpubertal females under the age of 18 as for users 18 years and older. Use of this product before menarche is not indicated.

8.5 Geriatric Use

Mirena has not been studied in women over age 65 and is not approved for use in this population.

8.6 Hepatic Impairment

No studies were conducted to evaluate the effect of hepatic disease on the disposition of LNG released from Mirena [see *Contraindications (4)*].

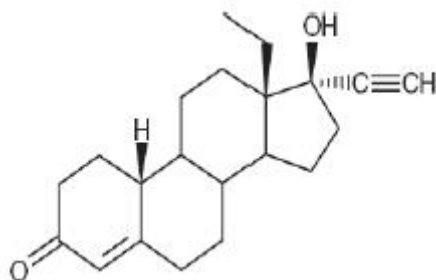
8.7 Renal Impairment

No studies were conducted to evaluate the effect of renal disease on the disposition of LNG released from Mirena.

11 DESCRIPTION

Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) contains 52 mg of LNG, a progestin, and is intended to provide an initial release rate of approximately 20 mcg/day of LNG.

Levonorgestrel USP, (-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one, the active ingredient in Mirena, has a molecular weight of 312.4, a molecular formula of C₂₁H₂₈O₂, and the following structural formula:



11.1 Mirena

Mirena consists of a T-shaped polyethylene frame (T-body) with a steroid reservoir (hormone elastomer core) around the vertical stem. The reservoir consists of a white or almost white cylinder, made of a mixture of levonorgestrel and silicone (polydimethylsiloxane), containing a total of 52 mg levonorgestrel. The reservoir is covered by a semi-opaque silicone (polydimethylsiloxane) membrane. The T-body is 32 mm in both the horizontal and vertical directions. The polyethylene of the T-body is compounded with barium sulfate, which makes it radiopaque. A monofilament brown polyethylene removal thread is attached to a loop at the end of the vertical stem of the T-body. The polyethylene of the removal thread contains iron oxide as a colorant (see Figure 10).

The components of Mirena, including its packaging, are not manufactured using natural rubber latex.

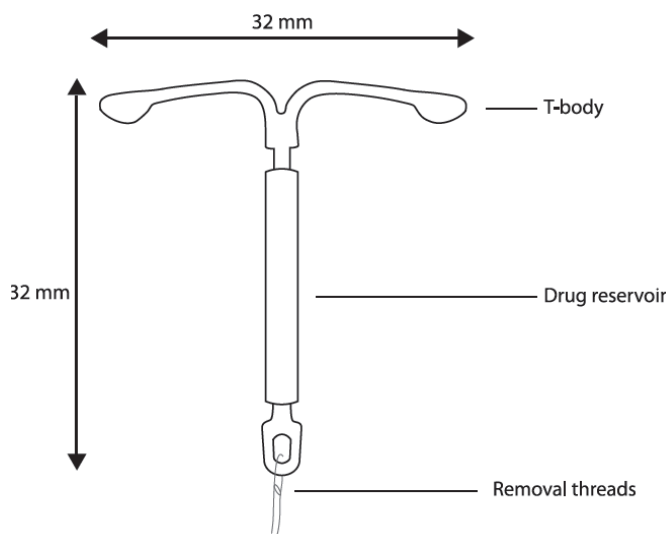


Figure 10. Mirena

11.2 Inserter

Mirena is packaged sterile within an inserter. The inserter (Figure 11), which is used for insertion of Mirena into the uterine cavity, consists of a symmetric two-sided body and slider that are integrated with flange, lock, pre-bent insertion tube and plunger. The outer diameter of the insertion tube is 4.4 mm. The vertical stem of Mirena is loaded in the insertion tube at the tip of the inserter. The arms are pre-aligned in the horizontal position. The removal threads are contained within the insertion tube and handle. Once Mirena has been placed, the inserter is discarded.

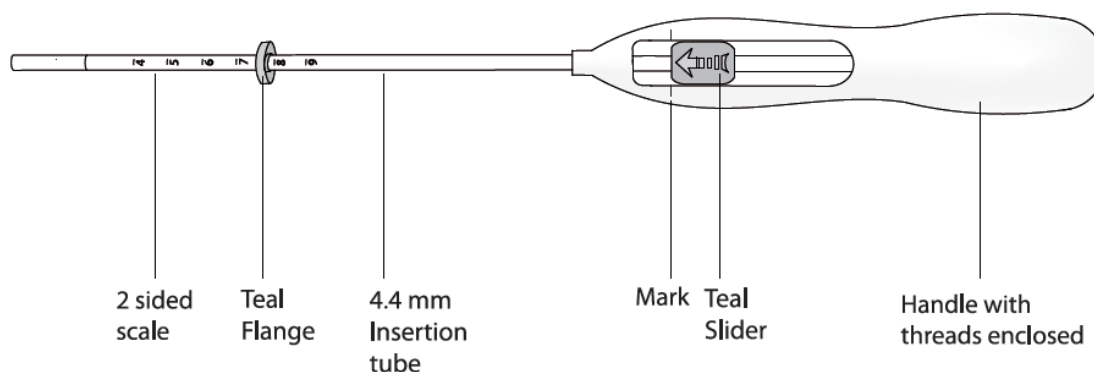


Figure 11: Diagram of Inserter

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The local mechanism by which continuously released LNG enhances contraceptive effectiveness of Mirena has not been conclusively demonstrated. Studies of Mirena and similar LNG IUS prototypes have suggested several mechanisms that prevent pregnancy: thickening of cervical mucus preventing passage of sperm into the uterus, inhibition of sperm capacitation or survival, and alteration of the endometrium.

12.2 Pharmacodynamics

Mirena has mainly local progestogenic effects in the uterine cavity. The high local levels of LNG² lead to morphological changes including stromal pseudodecidualization, glandular atrophy, a leukocytic infiltration and a decrease in glandular and stromal mitoses.

Ovulation is inhibited in some women using Mirena. In a 1-year study, approximately 45% of menstrual cycles were ovulatory, and in another study after 4 years, 75% of cycles were ovulatory.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Low doses of LNG are administered into the uterine cavity with the Mirena intrauterine delivery system. The initial release rate is approximately 20 mcg/ over the first 3 months tested (day 0 to day 90). It is reduced to approximately 18 mcg/day after 1 year and then decreases progressively to approximately 10 mcg/day after 5 years.

A stable serum concentration, without peaks and troughs, of LNG of 150–200 pg/mL occurs after the first few weeks following insertion of Mirena. LNG concentrations after long-term use of 12, 24, and 60 months were 180 ± 66 pg/mL, 192 ± 140 pg/mL, and 159 ± 59 pg/mL, respectively.

Distribution

The apparent volume of distribution of LNG is reported to be approximately 1.8 L/kg. It is about 97.5 to 99% protein-bound, principally to sex hormone binding globulin (SHBG) and, to a lesser extent, serum albumin.

Metabolism

Following absorption, LNG is conjugated at the 17 β -OH position to form sulfate conjugates and, to a lesser extent, glucuronide conjugates in serum. Significant amounts of conjugated and unconjugated 3 α , 5 β - tetrahydrolevonorgestrel are also present in serum, along with much smaller amounts of 3 α , 5 α -tetrahydrolevonorgestrel and 16 β -hydroxylevonorgestrel. LNG and its phase I metabolites are excreted primarily as glucuronide conjugates. Metabolic clearance rates may differ among individuals by several-fold, and this may account in part for wide individual variations in LNG concentrations seen in individuals using LNG-containing contraceptive products. *In vitro* studies have demonstrated that oxidative metabolism of LNG is catalyzed by CYP enzymes, especially CYP3A4.

Excretion

About 45% of LNG and its metabolites are excreted in the urine and about 32% are excreted in feces, mostly as glucuronide conjugates. The elimination half-life of LNG after daily oral doses is approximately 17 hours.

Specific Populations

Pediatric: Safety and efficacy of Mirena have been established in women of reproductive age. Use of this product before menarche is not indicated.

Geriatric: Mirena has not been studied in women over age 65 and is not currently approved for use in this population.

Race: No studies have evaluated the effect of race on pharmacokinetics of Mirena.

Hepatic Impairment: No studies were conducted to evaluate the effect of hepatic disease on the disposition of Mirena.

Renal Impairment: No formal studies were conducted to evaluate the effect of renal disease on the disposition of Mirena.

Drug-Drug Interactions

No drug-drug interaction studies were conducted with Mirena [*see Drug Interactions (7)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

[*See Warnings and Precautions (5.9)*]

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trials on Contraception

Mirena has been studied for safety and efficacy in two large clinical trials in Finland and Sweden. In study sites having verifiable data and informed consent, 1,169 women 18 to 35 years of age at enrollment used Mirena for up to 5 years, for a total of 45,000 women-months of exposure. Subjects had previously been pregnant, had no history of ectopic pregnancy, had no history of pelvic inflammatory disease over the preceding 12 months, were predominantly Caucasian, and over 70% of the participants had previously used IUDs (intrauterine devices). The reported 12-month pregnancy rates were less than or equal to 0.2 per 100 women (0.2%) and the cumulative 5-year pregnancy rate was approximately 0.7 per 100 women (0.7%).

About 80% of women wishing to become pregnant conceived within 12 months after removal of Mirena.

14.2 Clinical Trial on Heavy Menstrual Bleeding

The efficacy of Mirena in the treatment of heavy menstrual bleeding was studied in a randomized, open-label, active-control, parallel-group trial comparing Mirena (n=79) to an approved therapy, medroxyprogesterone acetate (MPA) (n=81), over 6 cycles. The subjects included reproductive-aged women in good health, with no contraindications to the drug products and with confirmed heavy menstrual bleeding (≥ 80 mL menstrual blood loss [MBL]) determined using the alkaline hematin method. Excluded were women with organic or systemic conditions that may cause heavy uterine bleeding (except small fibroids, with total volume not > 5 mL). Treatment with Mirena showed a statistically significantly greater reduction in MBL (see Figure 12) and a statistically significantly greater number of subjects with successful treatment (see Figure 13). Successful treatment was defined as proportion of subjects with (1) end-of-study MBL < 80 mL and (2) a $\geq 50\%$ decrease in MBL from baseline to end-of-study.

Figure 12. Median Menstrual Blood Loss (MBL) by Time and Treatment

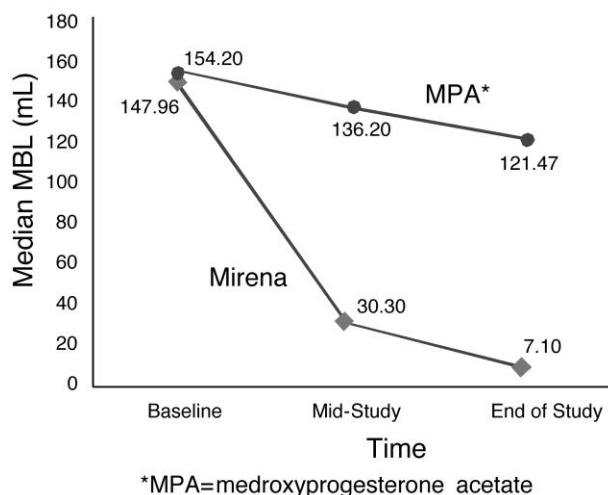
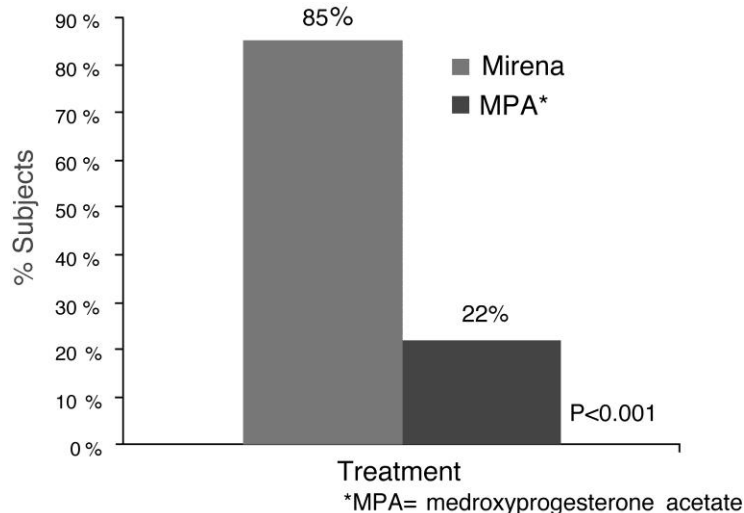


Figure 13. Proportion of Subjects with Successful Treatment



15 REFERENCES

- ¹Farley T M M, Rosenberg M J, Rowe P J, Chen J, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1992; 339:785-788.
- ²Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of LNG in women using a LNG-releasing IUD. Clinical Endocrinol 1982;17:529-536.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system), containing a total of 52 mg LNG, is available in a carton of one sterile unit NDC# 50419-423-01.

Mirena is supplied sterile. Mirena is sterilized with ethylene oxide. Do not resterilize. For single use only. Do not use if the inner package is damaged or open. Insert before the end of the month shown on the label.

Store at 25°C (77°F); with excursions permitted between 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

- Counsel the patient that this product does not protect against HIV infection (AIDS) and other sexually transmitted infections (STIs).
- Counsel the patient on the benefits, risks, and side effects of Mirena prior to insertion. Provide the Patient Information Booklet and give her the opportunity to read the information and discuss fully any questions she may have concerning Mirena as well as other methods of contraception and therapies for heavy menstrual bleeding. Advise the patient that the Full Prescribing Information is available to her upon request.
- Inform the patient about the risks of ectopic pregnancy, including the loss of fertility. Teach her to recognize and report to her healthcare provider promptly any symptoms of ectopic pregnancy.
- Inform the patient about the possibility of pelvic inflammatory disease (PID) and that PID can cause tubal damage leading to ectopic pregnancy or infertility, or infrequently can necessitate hysterectomy, or cause death. Teach patients to recognize and report to their healthcare provider promptly any symptoms of PID. These symptoms include development of menstrual disorders (prolonged or heavy bleeding), unusual vaginal discharge, abdominal or pelvic pain or tenderness, dyspareunia, chills, and fever.

- Counsel the patient that irregular or prolonged bleeding and spotting, and/or cramps may occur during the first few weeks after insertion. If her symptoms continue or are severe she should report them to her healthcare provider.
- Counsel the patient on how she can check that the threads still protrude from the cervix and caution her not to pull on the threads and displace Mirena. Inform her that there is no contraceptive protection if Mirena is displaced or expelled. *[See Warnings and Precautions (5.6, 5.7).]*
- Instruct the patient to contact her healthcare provider if she experiences any of the following:
 - A stroke or heart attack
 - Very severe or migraine headaches
 - Unexplained fever
 - Yellowing of the skin or whites of the eyes, as these may be signs of serious liver problems
 - Pregnancy or suspected pregnancy
 - Pelvic pain or pain during sex
 - HIV positive seroconversion in herself or her partner
 - Possible exposure to sexually transmitted infections (STIs)
 - Unusual vaginal discharge or genital sores
 - Severe vaginal bleeding or bleeding that lasts a long time, or if she misses a menstrual period
 - Inability to feel Mirena's threads
- Complete the Follow-up Reminder Card and give to the patient.

FDA-Approved Patient Labeling

Patient Information

Mirena® (mur-ā-nah)

(levonorgestrel-releasing intrauterine system)

Mirena does not protect against HIV infection (AIDS) and other sexually transmitted infections (STIs).

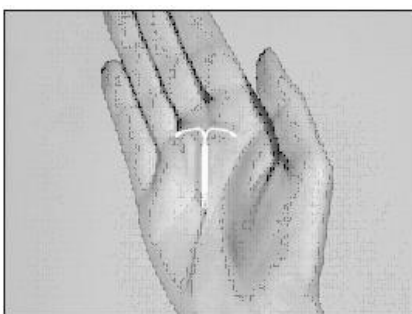
Read this Patient Information carefully before you decide if Mirena is right for you. This information does not take the place of talking with your gynecologist or other healthcare provider who specializes in women's health. If you have any questions about Mirena, ask your healthcare provider. You should also learn about other birth control methods to choose the one that is best for you.

What is Mirena?

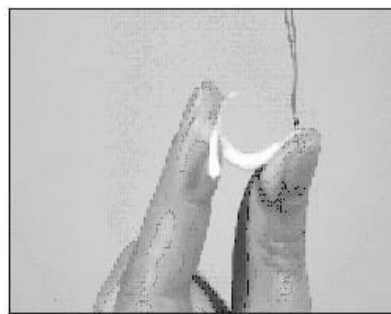
- Mirena is a hormone-releasing system placed in your uterus by your healthcare provider to prevent pregnancy for up to 5 years.
- Mirena can also lessen menstrual blood loss in women who have heavy menstrual flow and who also want to use a birth control method that is placed in the uterus to prevent pregnancy.
- Mirena can be removed by your healthcare provider at any time.
- Mirena is recommended for women who have had at least one child.

Mirena is a small flexible plastic T-shaped system that slowly releases a progestin hormone called levonorgestrel that is often used in birth control pills. Because Mirena releases levonorgestrel into your uterus, only small amounts of the hormone enter your blood. Mirena does not contain estrogen.

Two thin threads are attached to the stem of Mirena. The threads are the only part of Mirena you can feel when Mirena is in your uterus; however, unlike a tampon string, the threads do not extend outside your body.



Mirena is small



and flexible

What if I need birth control for more than 5 years?

Mirena must be removed after 5 years. Your healthcare provider can place a new Mirena during the same office visit if you choose to continue using Mirena.

What if I want to stop using Mirena?

Mirena is intended for long-term use but you can stop using Mirena at any time by asking your healthcare provider to remove it. You could become pregnant as soon as Mirena is removed, so you should use another method of birth control if you do not want to become pregnant.

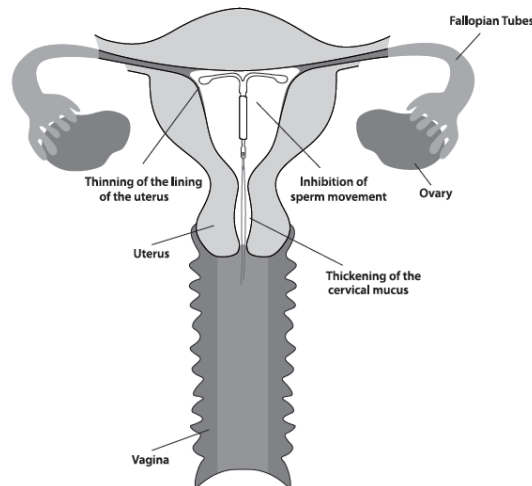
What if I change my mind about birth control and want to become pregnant in less than 5 years?

Your healthcare provider can remove Mirena at any time. You may become pregnant as soon as Mirena is removed. About 8 out of 10 women who want to become pregnant will become pregnant sometime in the first year after Mirena is removed.

How does Mirena work?

Mirena may work in several ways including thickening cervical mucus, inhibiting sperm movement, reducing sperm survival, and thinning the lining of your uterus. It is not known exactly how these actions work together to prevent pregnancy.

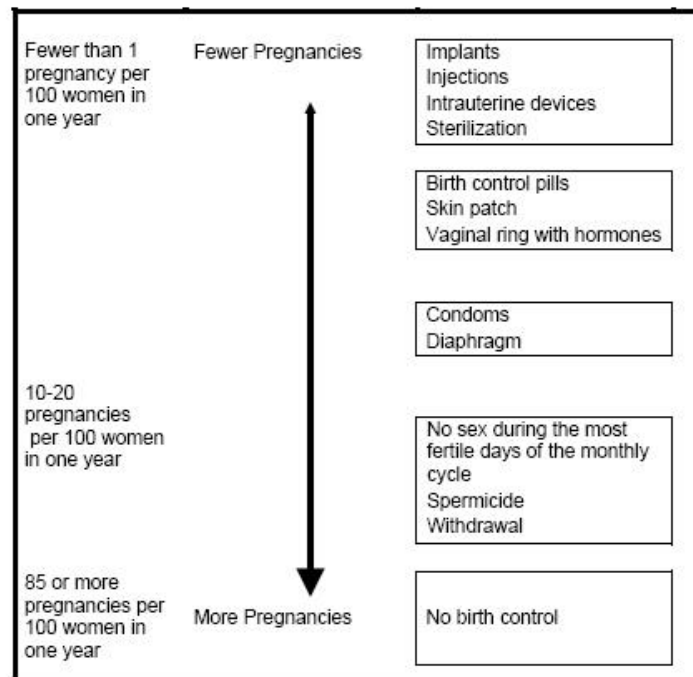
Mirena can cause your menstrual bleeding to be less by thinning the lining of the uterus.



How well does Mirena work for contraception?

The following chart shows the chance of getting pregnant for women who use different methods of birth control. Each box on the chart contains a list of birth control methods that are similar in effectiveness. The most effective methods are at the top of the chart. The box on the bottom of the chart shows the chance of getting pregnant for women who do not use birth control and are trying to get pregnant.

Mirena, an intrauterine device (IUD), is in the box at the top of the chart.



How well does Mirena work for heavy menstrual bleeding?

In the clinical trial performed in women with heavy menstrual bleeding and treated with Mirena, almost 9 out of 10 were treated successfully and their blood loss was reduced by more than half.

Who might use Mirena?

You might choose Mirena if you:

- Want long-term birth control that provides a low chance of getting pregnant (less than 1 in 100)
- Want birth control that works continuously for up to 5 years
- Want birth control that is reversible
- Want a birth control method that you do not need to take daily
- Have had at least one child
- Want treatment for heavy periods and are willing to use a birth control method that is placed in the uterus
- Want birth control that does not contain estrogen

Who should not use Mirena?

Do not use Mirena if you:

- Are or might be pregnant; Mirena cannot be used as an emergency contraceptive
- Have had a serious pelvic infection called pelvic inflammatory disease (PID) unless you have had a normal pregnancy after the infection went away
- Have an untreated pelvic infection now
- Have had a serious pelvic infection in the past 3 months after a pregnancy
- Can get infections easily. For example, if you have:
 - Multiple sexual partners or your partner has multiple sexual partners
 - Problems with your immune system
 - Intravenous drug abuse.

- Have or suspect you might have cancer of the uterus or cervix
- Have bleeding from the vagina that has not been explained
- Have liver disease or liver tumor
- Have breast cancer or any other cancer that is sensitive to progestin (a female hormone), now or in the past
- Have an intrauterine device in your uterus already
- Have a condition of the uterus that changes the shape of the uterine cavity, such as large fibroid tumors
- Are allergic to levonorgestrel, silicone, polyethylene, silica, barium sulfate or iron oxide

Before having Mirena placed, tell your healthcare provider if you:

- Have had a heart attack
- Have had a stroke
- Were born with heart disease or have problems with your heart valves
- Have problems with blood clotting or take medicine to reduce clotting
- Have high blood pressure
- Recently had a baby or if you are breastfeeding
- Have severe migraine headaches.

How is Mirena placed?

Mirena is placed by your healthcare provider during an in-office visit.

First, your healthcare provider will examine your pelvis to find the exact position of your uterus. Your healthcare provider will then clean your vagina and cervix with an antiseptic solution, and slide a slim plastic tube containing Mirena into your uterus. Your healthcare provider will then remove the plastic tube, and leave Mirena in your uterus. Your healthcare provider will cut the threads to the right length. Placement takes only a few minutes.

You may experience pain, bleeding or dizziness during and after placement. If your symptoms do not pass within 30 minutes after placement, Mirena may not have been placed correctly. Your healthcare provider will examine you to see if Mirena needs to be removed or replaced.

Should I check that Mirena is in place?

Yes, you should check that Mirena is in proper position by feeling the removal threads. It is a good habit to do this once a month. Your healthcare provider should tell you how to check that Mirena is in place. First, wash your hands with soap and water. You can check by reaching up to the top of your vagina with clean fingers to feel the removal threads. Do not pull on the threads. If you feel more than just the threads or if you cannot feel the threads, Mirena may not be in the right position and may not prevent pregnancy. Use non-hormonal back-up birth control (such as condoms and spermicide) and ask your healthcare provider to check that Mirena is still in the right place.

How soon after placement of Mirena should I return to my healthcare provider?

Call your healthcare provider if you have any questions or concerns (see "When should I call my healthcare provider"). Otherwise, you should return to your healthcare provider for a follow-up visit 4 to 6 weeks after Mirena is placed to make sure that Mirena is in the right position.

Can I use tampons with Mirena?

Tampons may be used with Mirena.

What if I become pregnant while using Mirena?

Call your healthcare provider right away if you think you are pregnant. If you get pregnant while using Mirena, you may have an ectopic pregnancy. This means that the pregnancy is not in the uterus. Unusual vaginal bleeding or abdominal pain may be a sign of ectopic pregnancy.

Ectopic pregnancy is a medical emergency that often requires surgery. Ectopic pregnancy can cause internal bleeding, infertility, and even death.

There are also risks if you get pregnant while using Mirena and the pregnancy is in the uterus. Severe infection, miscarriage, premature delivery, and even death can occur with pregnancies that continue with an intrauterine device (IUD). Because of this, your healthcare provider may try to remove Mirena, even though removing it may cause a miscarriage. If Mirena cannot be removed, talk with your healthcare provider about the benefits and risks of continuing the pregnancy.

If you continue your pregnancy, see your healthcare provider regularly. Call your healthcare provider right away if you get flu-like symptoms, fever, chills, cramping, pain, bleeding, vaginal discharge, or fluid leaking from your vagina. These may be signs of infection.

It is not known if Mirena can cause long-term effects on the fetus if it stays in place during a pregnancy.

How will Mirena change my periods?

For the first 3 to 6 months, your period may become irregular and the number of bleeding days may increase. You may also have frequent spotting or light bleeding. Some women have heavy bleeding during this time. After you have used Mirena for a while, the number of bleeding and spotting days is likely to lessen. There is a small chance that your periods will stop altogether.

In some women with heavy bleeding, the total blood loss per cycle progressively decreases with continued use. The number of spotting and bleeding days may initially increase but then typically decreases in the months that follow.

Is it safe to breastfeed while using Mirena?

You may use Mirena when you are breastfeeding if more than six weeks have passed since you had your baby. If you are breastfeeding, Mirena is not likely to affect the quality or amount of your breast milk or the health of your nursing baby. However, isolated cases of decreased milk production have been reported among women using progestin-only birth control pills.

Will Mirena interfere with sexual intercourse?

You and your partner should not feel Mirena during intercourse. Mirena is placed in the uterus, not in the vagina. Sometimes your partner feels the threads. If this occurs, talk with your healthcare provider.

What are the possible side effects of using Mirena?

Mirena can cause serious side effects including:

- **Pelvic inflammatory disease (PID).** Some IUD users get a serious pelvic infection called pelvic inflammatory disease. PID is usually sexually transmitted. You have a higher chance of getting PID if you or your partner have sex with other partners. PID can cause serious problems such as infertility, ectopic pregnancy or pelvic pain that does not go away. PID is usually treated with antibiotics. More serious cases of PID may require surgery. A hysterectomy (removal of the uterus) is sometimes needed. In rare cases, infections that start as PID can even cause death.
- Tell your healthcare provider right away if you have any of these signs of PID: long-lasting or heavy bleeding, unusual vaginal discharge, low abdominal (stomach area) pain, painful sex, chills, or fever.

- **Life-threatening infection.** Life-threatening infection can occur within the first few days after Mirena is placed. Call your healthcare provider immediately if you develop severe pain or fever shortly after Mirena is placed.
- **Perforation.** Mirena may become attached to (embedded) or go through the wall of the uterus. This is called perforation. If this occurs, Mirena may no longer prevent pregnancy. If perforation occurs, Mirena may move outside the uterus and can cause internal scarring, infection, or damage to other organs, and you may need surgery to have Mirena removed. The risk of perforation is increased in breastfeeding women.

Common side effects of Mirena include:

- Pain, bleeding or dizziness during and after placement. If these symptoms do not stop 30 minutes after placement, Mirena may not have been placed correctly. Your healthcare provider will examine you to see if Mirena needs to be removed or replaced.
- Expulsion. Mirena may come out by itself. This is called expulsion. You may become pregnant if Mirena comes out. If you think that Mirena has come out, use a backup birth control method like condoms and spermicide and call your healthcare provider.
- Missed menstrual periods. About 2 out of 10 women stop having periods after 1 year of Mirena use. If you do not have a period for 6 weeks during Mirena use, call your healthcare provider. When Mirena is removed, your menstrual periods will come back.
- Changes in bleeding. You may have bleeding and spotting between menstrual periods, especially during the first 3 to 6 months. Sometimes the bleeding is heavier than usual at first. However, the bleeding usually becomes lighter than usual and may be irregular. Call your healthcare provider if the bleeding remains heavier than usual or increases after it has been light for a while.
- Cysts on the ovary. About 12 out of 100 women using Mirena develop a cyst on the ovary. These cysts usually disappear on their own in a month or two. However, cysts can cause pain and sometimes cysts will need surgery.

This is not a complete list of possible side effects with Mirena. For more information, ask your healthcare provider.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the manufacturer at 1-888-842-2937, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

After Mirena has been placed, when should I call my healthcare provider?

Call your healthcare provider if you have any concerns about Mirena. Be sure to call if you:

- Think you are pregnant
- Have pelvic pain or pain during sex
- Have unusual vaginal discharge or genital sores
- Have unexplained fever, flu-like symptoms or chills
- Might be exposed to sexually transmitted infections (STIs)
- Cannot feel Mirena's threads
- Develop very severe or migraine headaches
- Have yellowing of the skin or whites of the eyes. These may be signs of liver problems.
- Have had a stroke or heart attack
- Or your partner becomes HIV positive
- Have severe vaginal bleeding or bleeding that lasts a long time

General advice about prescription medicines

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not mentioned in patient information leaflets. This leaflet summarizes the most important information about Mirena. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about Mirena that is written for health providers.

For more information, go to www.mirena-us.com or call 1-888-842-2937

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Finland

© 2014, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
All rights reserved.

May 2014

This patient information booklet was updated May 2014.