

Mirena® levonorgestrel

Informação importante! Leia com atenção!

Forma farmacêutica:

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

Apresentação:

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

Uso Adulto

Composição:

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

Excipientes: elastômero de polidimetilsiloxano, cilindro de polidimetilsiloxano, estrutura em T, fio de remoção

Informações à paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção o "Informativo Mirena® (levonorgestrel) e a contracepção" antes de usar o produto, pois o mesmo contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de sistema intra-uterino de liberação hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Cuidados de armazenamento:

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade e da luz solar direta. Como o produto é estéril, a embalagem só deve ser aberta pelo médico no momento da inserção.

Prazo de validade:

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade indicado na embalagem externa. **Nunca use medicamento com prazo de validade vencido.**

Informações técnicas:

► Forma farmacêutica

Mirena® (levonorgestrel) tem como base uma estrutura de polietileno em forma de "T" que, no seu corpo vertical, apresenta um cilindro com uma mistura de polidimetilsiloxano e levonorgestrel. Este cilindro é coberto por outro cilindro de polidimetilsiloxano, o qual funciona como uma membrana, regulando a liberação de levonorgestrel. O sistema contém um total de 52 mg de levonorgestrel. O endoceptivo (SIU) e o insertor são essencialmente livres de impurezas visíveis.

Propriedades:

► Farmacodinâmica

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

Mirena® (levonorgestrel) apresenta efeitos progestogênicos, principalmente locais, na cavidade uterina. A elevada concentração de levonorgestrel no endométrio inibe os receptores endometriais de progesterona e estrogênio, tornando o endométrio insensível ao estradiol circulante e promovendo, assim, um intenso efeito antiproliferativo. Durante o uso de Mirena® (levonorgestrel), foram observadas alterações morfológicas do endométrio e uma fraca reação local do tipo corpo estranho. O espessamento do muco cervical previne a passagem dos espermatozoides através do canal cervical. As condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, prevenindo a fertilização. Em algumas mulheres a ovulação é inibida.

A eficácia contraceptiva de Mirena® (levonorgestrel) foi estudada em 5 grandes estudos clínicos com 3330 usuárias de Mirena® (levonorgestrel). O índice de eficácia (Índice Pearl) foi aproximadamente 0,2% de falha em 1 ano e o índice de falha cumulativo foi aproximadamente 0,7% em 5 anos. O índice de falha também inclui gestações devido a expulsões e perfunções não detectadas. Foi observada eficácia contraceptiva semelhante em um grande estudo de pós-comercialização com mais de 17000 mulheres usuárias de Mirena® (levonorgestrel). Como o uso de Mirena® (levonorgestrel) não requer a adesão da ingestão diária pelas usuárias, os índices de gestação em "uso típico" são semelhantes àqueles observados em estudos clínicos controlados ("uso perfeito").

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

O padrão menstrual resulta da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e não reflete o ciclo ovariano. Não se observou diferença nítida no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de

estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões de sangramento. Durante o processo de inativação da proliferação do endométrio, pode ocorrer um aumento inicial de gotejamento durante os primeiros meses de uso. Após este período, a intensa supressão do endométrio ocasiona redução da duração e do volume de sangramento menstrual durante o uso de Mirena® (levonorgestrel). Um fluxo escasso frequentemente evolui para oligomenorréia ou amenorréia. A função ovariana permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as usuárias de Mirena® (levonorgestrel) apresentam amenorréia.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser utilizado com bons resultados no tratamento de menorragia idiopática. Em mulheres menorragiças, o volume de sangramento menstrual diminui em 88% no final de 3 meses de uso. A menorragia causada por leiomiomas submucosos pode responder de maneira menos favorável. A redução do sangramento aumenta a concentração de hemoglobina no sangue. Mirena® (levonorgestrel) também alivia a dismenorréia.

Mirena® (levonorgestrel) demonstrou ser eficaz na prevenção da hiperplasia endometrial durante tratamento estrogênico contínuo, tanto com a administração estrogênica por via oral como por via transdérmica. A taxa de hiperplasia observada na terapia estrogênica isolada é de aproximadamente 20%. Em estudos clínicos com usuárias de Mirena® (levonorgestrel), abrangendo 201 pacientes na perimenopausa e 259 na pós-menopausa, não foi relatado nenhum caso de hiperplasia endometrial no grupo de pacientes na pós-menopausa, durante o período de acompanhamento de até 5 anos.

► Farmacocinética

- Absorção

Após a inserção, Mirena® (levonorgestrel) libera levonorgestrel imediatamente. A elevada exposição local ao medicamento na cavidade uterina, que é importante para a ação local de Mirena® (levonorgestrel) sobre o endométrio, leva a alto gradiente de concentração do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio para miométrio > 100 vezes) e a baixas concentrações séricas de levonorgestrel (gradiente endométrio para soro > 1000 vezes). O índice de liberação inicial de levonorgestrel *in vivo* na cavidade uterina é de aproximadamente 20 mcg/24 h e diminui para 10 mcg/24 h após 5 anos.

- Distribuição

O levonorgestrel liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e especificamente à SHBG. Cerca de 1 a 2% do levonorgestrel circulante está presente na forma de esteroide livre e 42 a 62% está ligada especificamente à SHBG. Durante o uso de Mirena® (levonorgestrel), a concentração de SHBG diminui. Do mesmo modo, a fração ligada à SHBG diminui durante o tratamento e a fração livre aumenta. O volume médio aparente de distribuição de levonorgestrel é de cerca de 106 L.

Após 1 h da inserção de Mirena® (levonorgestrel), o levonorgestrel é detectável no soro. A concentração máxima é atingida dentro de 2 semanas após a inserção. A medida que ocorre a diminuição do índice de liberação, a concentração sérica média de levonorgestrel diminui de 206 pg/mL (25 a 75 percentis: 151 pg/mL a 264 pg/mL) em 6 meses para 194 pg/mL (146 mg/mL a 266 mg/mL) em 12 meses e para 131 pg/mL (113 pg/mL a 161 pg/mL) em 60 meses em mulheres em idade reprodutiva com peso corporal acima de 55 Kg.

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

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

- Biotransformação

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos no plasma são as formas conjugadas e não-conjugadas do 3 α -5 β -tetra-hidro-levonorgestrel. Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do levonorgestrel, CYP2E1, CYP2C19 e CYP2C9 também podem estar envolvidos, mas em menor extensão.

- Eliminação

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

► Dados de segurança pré-clínica

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

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

não revelaram bio-incompatibilidade.

Indicações:

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

Contra-indicações:

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

- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- doença inflamatória pélvica atual ou recorrente;
- infecção do trato genital inferior;
- endometrite pós-parto;
- aborto infectado durante os últimos 3 meses;
- cervicite;
- displasia cervical;
- tumor maligno uterino ou cervical;
- tumores prostaglandina-dependentes
- sangramento uterino anormal não-diagnosticado;
- anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina;
- condições associadas com aumento de susceptibilidade a infecções;
- doença hepática aguda ou tumor hepático;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto.

Precauções e advertências:

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

- enxaqueca, enxaqueca focal com perda visual assimétrica ou outros sintomas indicativos de isquemia cerebral transitória;
- cefaléia excepcionalmente intensa;
- icterícia;
- aumento acentuado da pressão arterial;
- doença arterial grave, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio.

Alguns estudos epidemiológicos recentes indicaram que usuárias de contraceptivos orais contendo somente progesterógeno podem apresentar risco discretamente aumentado de ocorrência de tromboembolismo venoso, mas os resultados não foram estatisticamente significativos. No entanto, diagnóstico e medidas terapêuticas apropriadas devem ser providenciados imediatamente se existirem sinais ou sintomas de trombose. Os sintomas de trombose venosa ou arterial podem incluir: dor e/ou inchaço unilateral em membro inferior; dor torácica aguda e intensa, com ou sem irradiação para o braço esquerdo; dispnéia aguda; tosse de início abrupto; cefaléia não-habitual, intensa e prolongada; perda repentina da visão, parcial ou total; diplopia; distorções na fala ou afasia; vertigem; colapso, com ou sem convulsão focal; fraqueza, diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma repentina, um lado ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome agudo. Sinais ou sintomas indicadores de trombose retiniana são: perda da visão, parcial ou completa sem causa conhecida; início de proptose ou diplopia, papiledema, ou lesões vasculares retinianas.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser usado, com precaução, em mulheres que apresentem cardiopatia congênita ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa. Deve-se administrar antibiótico profilaticamente quando o endoceptivo (SIU) for inserido ou removido nestas pacientes.

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

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

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

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando contraceptivos orais combinados (COCs), principalmente utilizando formulações com estrogênio-progesterógeno. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. É possível que o risco de ocorrência de câncer de mama diagnosticado em usuárias de minipílulas (contraceptivo contendo somente progesterógeno) seja semelhante àquele associado ao COC. Entretanto, no caso da minipílula, a evidência está baseada em pequenas populações de usuárias e, por isso, é menos conclusivo do que para os COCs. Estes estudos não fornecem evidência de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de contraceptivos orais, aos efeitos biológicos dos contraceptivos orais ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de primeira vez de COCs tendem a ser

clínicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

► Consulta / Exame médico

Antes da inserção, a usuária deve ser informada sobre eficácia, riscos e reações adversas de Mirena® (levonorgestrel). Deve-se realizar exame médico, incluindo exame pélvico e das mamas e esfregaço cervical. Deve-se excluir a existência de gravidez e de doenças sexualmente transmissíveis e as infecções genitais devem ser adequadamente tratadas. A posição do útero e o tamanho da cavidade uterina devem ser determinados. O posicionamento de Mirena® (levonorgestrel) no fundo do útero é particularmente importante para assegurar exposição uniforme do endométrio ao progesterógeno, prevenir a expulsão e maximizar a eficácia. Portanto, as instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

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

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

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

Mirena® (levonorgestrel) pode não ser adequado para uso na contraceção de emergência (pós-coital).

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

Mirena® (levonorgestrel) inserido anteriormente para contraceção, deve-se excluir a possibilidade de patologia endometrial no caso de ocorrência de alterações do sangramento após o início da terapia de reposição estrogênica. Se ocorrer irregularidade de sangramento durante um tratamento prolongado, medidas diagnósticas apropriadas também devem ser empregadas.

► Oligomenorréia / amenorréia

Em mulheres em idade fértil, ocorre desenvolvimento gradual de oligomenorréia e/ou amenorréia em cerca de 20% das usuárias. Se não ocorrer sangramento no período de 6 semanas após o início de uma menstruação anterior, a possibilidade de gestação deve ser considerada. Em pacientes amenorréicas não é necessário repetir o teste de gravidez, a menos que outros sinais o indiquem.

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

► Infecção pélvica

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

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

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

► Expulsão

Sintomas de expulsão parcial ou completa de qualquer dispositivo intra-uterino podem incluir sangramento ou dor. No entanto, o sistema pode ser expelido da cavidade uterina sem que a usuária o perceba levando à perda da proteção contraceptiva. A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de Mirena® (levonorgestrel). Como o uso de Mirena® (levonorgestrel) diminui o fluxo menstrual, um aumento de fluxo pode indicar a ocorrência de expulsão do endoceptivo.

Em caso de deslocamento, Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido e um novo endoceptivo (SIU) pode ser inserido no mesmo procedimento.

A usuária deve ser instruída sobre o procedimento para checagem dos fios de Mirena® (levonorgestrel).

► Perfuração

Em casos raros, pode ocorrer perfuração ou penetração no corpo uterino ou na cérvice pelo sistema intra-uterino, mais frequentemente durante a inserção podendo ocorrer diminuição da eficácia de Mirena® (levonorgestrel). Caso isto ocorra, o endoceptivo (SIU) deve ser removido. O risco de perfurações pode ser aumentado em casos de inserções pós-parto (ver item "Posologia e Modo de Usar"), em mulheres lactantes e em mulheres com útero retrovertido fixo.

► Gravidez ectópica

Mulheres com história prévia de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infecção pélvica apresentam risco aumentado de ocorrência de gravidez ectópica. Esta possibilidade deve ser considerada em caso

de dores no abdome inferior, em especial quando ocorre simultaneamente ausência de sangramento ou quando mulheres amenorreicas apresentam sangramento. A taxa de gravidez ectópica com Mirena® (levonorgestrel) é de aproximadamente 0,1% ao ano; esta taxa é menor do que em mulheres que não utilizam qualquer método contraceptivo (0,3 – 0,5% ao ano). O risco absoluto de gravidez ectópica em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é baixo. No entanto, quando a mulher engravidar durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), a probabilidade de ocorrer uma gravidez ectópica aumenta.

► **Perda dos fios de remoção**

Se, nos exames de acompanhamento, os fios de remoção do endoceptivo (SIU) não estiverem visíveis na cérvix, deve-se excluir a existência de gravidez. Os fios podem ter se deslocado para o interior do útero ou do canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Uma vez excluída a possibilidade de gravidez, os fios podem ser localizados, na maioria das vezes, por meio de sondagem cuidadosa com um instrumento adequado. Caso não seja possível encontrá-los, o endoceptivo (SIU) pode ter sido expelido. Exame ultra-sonográfico pode ser utilizado para determinar a correta posição do endoceptivo (SIU). Se a ultra-sonografia não estiver disponível ou não for bem sucedida, pode-se também empregar raios-X para localizar Mirena® (levonorgestrel).

► **Atresia folicular retardada**

Como o efeito contraceptivo de Mirena® (levonorgestrel) é causado principalmente por seu efeito local, são observados, com frequência, ciclos ovulatórios com ruptura folicular em mulheres em idade fértil. Algumas vezes, a atresia do foliculo é retardada e a folliculogênese pode continuar. Estes foliculos aumentados não podem ser diferenciados clinicamente de cistos ovarianos. Foliculos aumentados foram diagnosticados em cerca de 12% das usuárias de Mirena® (levonorgestrel). A maioria destes foliculos é assintomática, no entanto, algumas vezes, podem ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maioria dos casos, os foliculos aumentados desaparecem espontaneamente durante 2 a 3 meses de observação. Caso não ocorra, recomenda-se controle periódico com ultra-sonografia e outras medidas diagnósticas/terapêuticas. Em casos raros, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária.

► **Gravidez e lactação**

– **Gravidez**

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

Considerando a administração intra-uterina e a exposição local ao hormônio, deve-se levar em conta a possibilidade de ocorrência de efeitos de virilização no feto. A experiência clínica de gestações com o uso de Mirena® (levonorgestrel) é limitada devido à sua elevada eficácia contraceptiva; no entanto, as mulheres devem ser informadas que, até o momento, não existem evidências de defeitos congênitos associados ao uso de Mirena® (levonorgestrel) nos casos onde o endoceptivo (SIU) permaneceu no local até o final da gestação.

– **Lactação**

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

Não foram observados efeitos deletérios sobre o crescimento ou desenvolvimento da criança, com a utilização de Mirena® (levonorgestrel) iniciando-se o método 6 semanas após o parto. Métodos contendo somente progesterona parecem não afetar a quantidade ou qualidade do leite materno. Em casos raros, tem-se observado sangramento uterino em usuárias lactantes de Mirena® (levonorgestrel).

Interações medicamentosas:

O metabolismo de progestógenos pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzem enzimas do metabolismo de medicamentos, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). A influência destes medicamentos na eficácia contraceptiva de Mirena® (levonorgestrel) não é conhecida, mas não se espera que seja de maior importância, considerando o mecanismo de ação local de Mirena® (levonorgestrel).

Reações adversas:

Reações adversas são mais comuns durante os primeiros meses após a inserção e diminuem durante o uso prolongado. Além das reações adversas citadas no item “Precauções e advertências”, as reações adversas descritas a seguir foram relatadas em usuárias de Mirena® (levonorgestrel).

Reações adversas muito comuns (ocorrendo em mais de 10% de

usuárias) incluem alterações no sangramento uterino/vaginal, por exemplo, gotejamento, oligomenorréia e amenorréia, bem como cistos ovarianos benignos.

Em mulheres férteis, o número médio de dias/meses de gotejamento diminuiu gradualmente, de nove para quatro dias, durante os primeiros seis meses de uso. A porcentagem de mulheres com sangramento prolongado (mais de oito dias) diminuiu de 20% para 3% durante os três primeiros meses de uso. Em estudos clínicos, durante o primeiro ano de uso, 17% das mulheres apresentaram amenorréia com pelo menos três meses de duração.

Quando Mirena® (levonorgestrel) é usado em combinação com a terapia de reposição estrogênica, a maioria das usuárias na peri e pós-menopausa apresenta gotejamento e sangramento irregular durante os primeiros meses do tratamento. Depois disso, o sangramento e o gotejamento diminuíram e cerca de 40% das usuárias não apresentaram qualquer sangramento durante os últimos três meses do primeiro ano de tratamento. Os distúrbios referentes a sangramento foram mais frequentes na perimenopausa do que na pós-menopausa.

A frequência de cistos ovarianos benignos depende do método de diagnóstico usado e, em ensaios clínicos, foliculos aumentados foram diagnosticados em 12% das usuárias de Mirena® (levonorgestrel). A maioria dos foliculos é assintomática e desaparece em três meses.

A tabela a seguir relaciona as reações adversas por classificação por sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências estão baseadas nos dados dos estudos clínicos.

| Classificação por Sistema Corpóreo | Frequentes ≥1/100 a <1/10 | Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100 | Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 |
|--|--|--|-----------------------------|
| Distúrbios psiquiátricos | estados depressivos, nervosismo, diminuição da libido | alterações de humor | |
| Distúrbios do sistema nervoso | cefaleia | enxaqueca | |
| Distúrbios gastrintestinais | dor abdominal, náuseas | distensão abdominal | |
| Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos | acne | alopecia, hirsutismo, prurido eczema | erupção cutânea, urticária, |
| Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos | dor nas costas | | |
| Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas | dor pélvica, dismenorréia, secreção vaginal, vulvovaginite, hipersensibilidade nas mamas, dor nas mamas, expulsão do endoceptivo | doença inflamatória pélvica, endometrites cervicites/ Papanicolaou normal, classe II | perfuração uterina |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | edema | |
| Investigações | aumento de peso corpóreo | | |

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

► **Condições da gravidez, puerpério e peri-natal**
Quando ocorre gravidez durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), o risco relativo de gravidez ectópica é aumentado.

► **Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas**
Adicionalmente, foram relatados casos de câncer de mama (frequência desconhecida, ver item “Precauções e Advertências”).

Posologia e modo de usar:

Inserir uma unidade de Mirena® (levonorgestrel) na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por 5 anos. A taxa de liberação *in vivo* de levonorgestrel é de aproximadamente 20mcg/24h inicialmente e é reduzida para 10 mcg/24h após 5 anos. A taxa média de liberação de levonorgestrel é de cerca de 14mcg/24h por até 5 anos.

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

Mirena® (levonorgestrel), quando inserido conforme instruções para inserção, apresenta índice de falha de aproximadamente 0,2% ao ano e índice de falha cumulativo de aproximadamente 0,7% em 5 anos.

► **Inserção, remoção/substituição**

Em mulheres em idade fértil, Mirena® (levonorgestrel) deve ser inserido na cavidade uterina no período de 7 dias após o início da menstruação. Mirena® (levonorgestrel) pode ser substituído por um novo endoceptivo (SIU) em qualquer fase do ciclo. O endoceptivo (SIU) também pode ser inserido imediatamente após abortamento de primeiro trimestre.

As inserções no pós-parto devem ser adiadas até que o útero tenha

envolvido completamente, no entanto, não deve ser antes de 6 semanas subsequentes ao parto. Caso a involução seja consideravelmente tardia, aguardar até 12 semanas subsequentes ao parto. Em caso de dificuldade na inserção e/ou dor eventual ou ainda sangramento durante ou após a inserção, exames físicos e de ultra-sonografia devem ser realizados imediatamente a fim de excluir a possibilidade de perfuração.

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

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

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

Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido após 5 anos de uso. Se a usuária desejar continuar empregando o método, um novo endoceptivo (SIU) pode ser inserido imediatamente no mesmo procedimento.

No caso de não se desejar uma gestação, a remoção deve ser realizada durante o período menstrual em mulheres em idade fértil, no caso de existirem ciclos semelhantes aos menstruais. Se o endoceptivo (SIU) for removido no meio do ciclo e a mulher tiver tido relação sexual no período de 7 dias anteriores à retirada, ela apresenta risco de engravidar, a menos que um novo endoceptivo (SIU) seja inserido imediatamente após a remoção do anterior.

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

► Instruções de uso e manuseio

Mirena® (levonorgestrel) é apresentado em acondicionamento estéril que não deve ser aberto até o momento da inserção. Cada endoceptivo (SIU) deve ser manuseado com precauções assépticas. Se a embalagem estéril estiver danificada, o endoceptivo (SIU) deve ser descartado. Verificar as instruções específicas para a inserção do endoceptivo (SIU). Adicionalmente, observar as orientações sobre "Inserção e remoção/substituição" descritas no item "Precauções e advertências".

Superdose:

Não há relatos de superdose com o uso de Mirena® (levonorgestrel).

Venda Sob Prescrição Médica

MS-1.0020.0087

Farm. Resp.: Dr. Paulo Camossa
CRF-SP nº 15927

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Fabricado por:

Schering Oy
Turku - Finlândia

Importado e distribuído por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
Rua Canção de Évora, 255/339/383 - Santo Amaro
04708-010 - São Paulo - SP
www.schering.com.br
C.N.P.J. nº 56.990.534/0001-67

Atendimento ao Consumidor: **0800 7021241**

VE0109-1008

Informativo Mirena® (levonorgestrel) e a Contraceção (Informações à Paciente)

MIRENA® (levonorgestrel) É UM PRODUTO DE PRESCRIÇÃO MÉDICA. PORTANTO, SOMENTE UM MÉDICO PODERÁ INDICAR SE ESTE MEDICAMENTO É O MELHOR PARA VOCÊ.

O que é Mirena® (levonorgestrel)?

Mirena® (levonorgestrel) é um sistema intra-uterino em forma de T que, após a inserção, libera o hormônio levonorgestrel dentro do útero. O objetivo da forma em T é o de ajustar o sistema de liberação ao formato do útero. O braço vertical da estrutura em T apresenta um cilindro contendo hormônio (levonorgestrel). Na extremidade inferior deste braço estão fixados dois fios que se destinam à remoção do sistema.

Como Mirena® (levonorgestrel) funciona?

A parte vertical do T contém um hormônio, levonorgestrel, que é semelhante a um dos hormônios produzidos em seu corpo. O sistema libera levonorgestrel em seu corpo em uma taxa constante, mas em quantidades muito pequenas. Mirena® (levonorgestrel) previne a gravidez através do controle do desenvolvimento da camada de revestimento do útero (endométrio) de forma que esta não fique suficientemente espessa para possibilitar gravidez, além de promover o espessamento do muco normal no canal cervical (abertura para o útero), de forma que o espermatozoide encontra dificuldade para entrar no útero e fertilizar o óvulo. Mirena® (levonorgestrel) também afeta o movimento do espermatozoide dentro do útero.

Para que Mirena® (levonorgestrel) é indicado?

Mirena® (levonorgestrel) é indicado para contraceção (prevenção da

gravidez), menorragia idiopática (sangramento menstrual excessivo, sem causa orgânica) e para proteção contra hiperplasia endometrial (crescimento excessivo da camada de revestimento interno do útero) durante terapia de reposição estrogênica.

Qual é a eficácia de Mirena® (levonorgestrel)?

Em contraceção, Mirena® (levonorgestrel) é tão eficaz quanto os mais eficazes DIUs de cobre atualmente disponíveis. Mirena® (levonorgestrel) apresenta um índice de falha de aproximadamente 0,1% ao ano. Este índice pode aumentar em caso de expulsão ou perfuração (ver item "Consulta/exame médico").

No tratamento de sangramento menstrual idiopático excessivo, Mirena® (levonorgestrel) reduz o sangramento, de forma significativa, após três meses de uso. Algumas usuárias não apresentam qualquer sangramento menstrual.

O que devo saber antes de usar Mirena® (levonorgestrel)?

Antes que você possa iniciar o uso de Mirena® (levonorgestrel), seu médico irá lhe fazer algumas perguntas sobre seu histórico pessoal de saúde e de seus parentes próximos.

Cerca de 2 em 1000 mulheres utilizando corretamente Mirena® (levonorgestrel) ficam grávidas no primeiro ano.

Cerca de 7 em 1000 mulheres utilizando corretamente Mirena® (levonorgestrel) ficam grávidas em 5 anos.

Nesta bula estão descritas diversas situações em que Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido ou que a eficácia do produto pode estar diminuída. Nestes casos, você não deve ter relação sexual ou deve utilizar proteção contraceptiva adicional não-hormonal, como, por exemplo, preservativo ou outro método de barreira. Não utilize o método do ritmo ou da temperatura. Estes métodos podem falhar uma vez que Mirena® (levonorgestrel) modifica as alterações mensais da temperatura corporal e do muco cervical.

Mirena® (levonorgestrel), como outros contraceptivos hormonais, não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou qualquer outra doença sexualmente transmissível.

Quando não devo usar Mirena® (levonorgestrel)?

Mirena® (levonorgestrel) não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições descritas a seguir:

- ocorrência ou suspeita de gravidez;
- doença inflamatória pélvica atual ou recorrente (infecção dos órgãos reprodutores femininos);
- infecção do trato genital inferior;
- infecção do útero após parto;
- infecção do útero após um abortamento ocorrido durante os últimos 3 meses;
- infecção do colo do útero;
- anormalidades celulares no colo do útero;
- ocorrência ou suspeita de câncer do colo do útero ou do útero;
- tumores que dependem do hormônio progesterógeno para se desenvolver;
- sangramento vaginal anormal não-diagnosticado;
- anormalidade do colo do útero ou do útero, incluindo leiomiomas (miomas), se estes causarem deformação da cavidade uterina;
- condições associadas com aumento de susceptibilidade a infecções;
- presença de doença hepática ou tumor hepático;
- hipersensibilidade ao levonorgestrel ou a qualquer constituinte do produto.

Cuidados especiais a serem observados com Mirena® (levonorgestrel)

Mirena® (levonorgestrel) pode continuar a ser usado com cuidado após consulta, ou seu médico pode considerar a remoção do sistema, se qualquer uma das condições citadas a seguir existir ou apresentar-se pela primeira vez:

- enxaqueca, perda visual assimétrica ou outros sintomas que possam indicar uma isquemia cerebral transitória (bloqueio temporário do fornecimento de sangue ao cérebro);
- dor de cabeça muito intensa;
- icterícia (amarelamento da pele, do branco dos olhos e/ou das unhas);
- aumento acentuado da pressão sanguínea;
- doença arterial grave, tal como derrame ou infarto cardíaco.

Alguns estudos recentes indicaram que usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progesterógeno podem apresentar risco levemente aumentado de desenvolver coágulos venosos, mas os resultados não foram conclusivos. Entretanto, o médico deve ser imediatamente consultado se ocorrerem sinais ou sintomas de coágulos. Sintomas de coágulos em veias ou artérias podem incluir: dor unilateral e/ou inchaço na perna; dor repentina e intensa no peito que se irradia, ou não, para o braço esquerdo; falta de ar repentina; tosse de início repentino; dor de cabeça mais forte, prolongada e fora do habitual; perda repentina da visão, parcial ou completa; visão dupla; dificuldade ou impossibilidade de falar; vertigem; colapso, com ou sem crise focal (uma manifestação epiléptica de natureza restrita devido à irritação de uma determinada área do cérebro); fraqueza, diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma repentina, um lado ou parte do corpo; distúrbios motores; dor estomacal intensa.

Sinais ou sintomas indicativos de coágulos nos vasos sanguíneos do olho são perda inexplicável, parcial ou completa, da visão; visão dupla ou quaisquer outros distúrbios inexplicáveis na visão.

Ainda está sob discussão se varizes e tromboflebite superficial (inflamação de uma veia com formação de coágulo) estão associados com tromboembolismo venoso.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser usado com cuidado em mulheres que tenham doença cardíaca congênita ou de válvula cardíaca com risco de inflamação infecciosa do músculo cardíaco. Terapia preventiva com antibiótico deve ser administrada a usuárias com este risco, antes da inserção ou remoção de Mirena® (levonorgestrel).

Em pacientes diabéticas usuárias de Mirena® (levonorgestrel), a concentração de glicose no sangue deve ser monitorada.

Devem-se considerar medidas diagnósticas em caso de sangramento irregular, pois este pode mascarar alguns sinais e sintomas de pólipos endometriais ou câncer.

Mirena® (levonorgestrel) não é o método de primeira escolha para mulheres jovens que nunca engravidaram nem para mulheres na pós-menopausa com atrofia do útero.

- Consultas/exames médicos

Antes da inserção, deve-se passar por exame médico, podendo incluir exame laboratorial (Papanicolaou), exame das mamas e outros testes como, por exemplo, para infecções, incluindo doenças sexualmente transmissíveis, se necessário. Deve ser realizado exame ginecológico para determinar posição e tamanho do útero.

Mirena® (levonorgestrel) pode não ser adequado para uso como contraceptivo pós-coital (usado após relação sexual).

- Infecções

O tubo de inserção ajuda na prevenção de contaminação de Mirena® (levonorgestrel) por microorganismos, durante o processo de inserção. O insertor de Mirena® (levonorgestrel) foi desenhado para minimizar o risco de infecções. Apesar disso, em usuárias de DIUs de cobre, há um aumento do risco de infecção pélvica imediatamente e durante o primeiro mês após a inserção. Infecções pélvicas em usuárias de endoceptivos (SIUs) geralmente estão relacionadas a doenças sexualmente transmissíveis. O risco de infecção é aumentado se a mulher ou seu parceiro tem múltiplos parceiros sexuais. Infecções pélvicas devem ser tratadas imediatamente. A infecção pélvica pode diminuir a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica (localizada fora do útero) no futuro. Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido se ocorrerem infecções pélvicas periódicas ou infecções na camada de revestimento interno do útero ou se uma infecção aguda não responder ao tratamento em poucos dias.

Consulte seu médico imediatamente no caso de ocorrer dor persistente no abdome inferior, febre, dor relacionada à relação sexual ou sangramento anormal.

- Expulsão

As contrações musculares do útero durante a menstruação podem, algumas vezes, deslocar o sistema ou expeli-lo. Sintomas possíveis são dor e sangramento anormal. Se o endoceptivo (SIU) estiver deslocado, a eficácia pode estar reduzida. Se o endoceptivo (SIU) for expelido, você não está mais protegida contra gravidez. Consulte seu médico para obter instruções de como saber se Mirena® (levonorgestrel) está no lugar. Se houver sinais indicativos de uma expulsão ou se não localizar os fios, deve-se evitar relação sexual ou usar outro método contraceptivo e consultar seu médico. Como Mirena® (levonorgestrel) diminui o fluxo menstrual, um aumento do fluxo pode ser indicativo de expulsão do endoceptivo (SIU).

- Perfuração

Em casos muito raros, mais frequentemente durante a inserção, Mirena® (levonorgestrel) pode penetrar ou perfurar a parede do útero, o que pode diminuir a proteção contra gravidez. Um endoceptivo (SIU) que se encontra fora da cavidade do útero não é eficaz e deve ser removido tão logo quanto possível. O risco de perfuração pode aumentar se Mirena® (levonorgestrel) for inserido pouco tempo após o parto (ver item "Quando Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido?"), em mulheres lactantes ou em mulheres com o útero fixo e inclinado para trás, ao invés de inclinado para frente, que é a posição considerada natural do útero.

- Gravidez ectópica

É muito raro engravidar durante o uso de Mirena® (levonorgestrel). Se ocorrer gravidez durante o uso do produto, o risco de que o feto esteja localizado fora do útero (gravidez extra-uterina) é relativamente aumentado. Cerca de 1 em 1000 mulheres por ano utilizando Mirena® (levonorgestrel) corretamente apresenta gravidez extra-uterina. Este índice é menor do que em mulheres que não utilizam nenhum método contraceptivo (aproximadamente 3 a 5 em 1000 mulheres por ano). Usuárias que já tiveram gravidez extra-uterina ou infecção pélvica ou que foram submetidas à cirurgia das tubas uterinas apresentam risco mais elevado. A gravidez localizada fora do útero é uma condição grave que requer atenção médica imediata. Os sintomas citados a seguir podem significar a existência de gravidez extra-uterina e o médico deve ser consultado imediatamente:

- ocorrência de sangramento persistente ou dor, após um período de interrupção do sangramento menstrual;
- dor indefinida ou muito intensa no baixo abdome;
- sinais naturais de gravidez, mas também presença de sangramento e tontura.

- Desmaio

Algumas usuárias sentem tontura após a inserção de Mirena® (levonorgestrel). Esta é uma resposta fisiológica normal. Seu médico irá lhe dizer para repousar durante algum tempo após a inserção de Mirena® (levonorgestrel).

- Folicúlos ovarianos (células que envolvem o óvulo em maturação no ovário) aumentados

Uma vez que o efeito contraceptivo de Mirena® (levonorgestrel) é devido principalmente ao seu efeito local, geralmente ocorrem ciclos ovulatórios com ruptura folicular em mulheres em idade fértil. Algumas vezes, a degeneração do folicúlo é retardada e o desenvolvimento do folicúlo pode continuar. A maioria destes folicúlos não apresenta quaisquer sintomas, embora alguns possam ser acompanhados por dor pélvica ou dor durante relação sexual. Estes folicúlos aumentados podem requerer atenção médica, mas geralmente desaparecem sozinhos.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Quando Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido?

Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido no período de 7 dias após o início do sangramento menstrual. O sistema também pode ser inserido

imediatamente após abortamento de primeiro trimestre, contanto que não exista infecção genital. Depois do parto, o sistema deve ser inserido somente após o útero retornar ao seu tamanho normal e não deve ser inserido antes de 6 semanas após o parto.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser substituído por um novo sistema em qualquer momento de um ciclo menstrual.

Quando Mirena® (levonorgestrel) for utilizado para proteção da camada de revestimento interno do útero durante terapia de reposição hormonal, pode ser inserido a qualquer momento em mulher com amenorréia (ausência de sangramento menstrual), ou durante os últimos dias de menstruação ou sangramento por privação.

Mirena® (levonorgestrel) deve ser inserido por um médico que tenha experiência na inserção de Mirena® (levonorgestrel).

Quando devo consultar o médico?

Mirena® (levonorgestrel) deve ser verificado 4 - 12 semanas após a inserção e depois regularmente, pelo menos uma vez por ano. Além disso, o médico deve ser consultado em qualquer uma das seguintes ocorrências:

- se não sentir mais os fios de remoção na vagina;
- se sentir a extremidade do sistema no seu corpo;
- suspeita de gravidez;
- dor abdominal persistente, febre ou corrimento vaginal incomum;
- a usuária ou o parceiro sentir dor ou desconforto durante relação sexual;
- alterações repentinas no período menstrual (por exemplo, após um período de sangramento reduzido ou ausência de sangramento ocorrer sangramento persistente, dor ou sangramento intenso);
- outros problemas clínicos, tais como dores de cabeça do tipo enxaqueca ou com frequência e intensidade fora do habitual, problemas repentinos da visão, pele amarelada (icterícia) ou pressão sanguínea elevada.

Posso engravidar durante o uso de Mirena® (levonorgestrel)?

"Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término."

É muito raro ocorrer gravidez com Mirena® (levonorgestrel) corretamente posicionado no útero. Entretanto, se ocorrer expulsão ou deslocamento do endoceptivo (SIU), a proteção contraceptiva deixa de existir ou diminui e deve-se usar outra forma de contracepção até entrar em contato com o médico.

Algumas usuárias podem não apresentar sangramento enquanto estiverem usando Mirena® (levonorgestrel). A ausência de sangramento não é necessariamente um sinal de gravidez. Se não ocorrer sangramento e apresentarem-se outros sintomas de gravidez (por exemplo, náusea, cansaço, sensibilidade nas mamas), deve-se consultar o médico para realização de exame e teste de gravidez.

Se ocorrer gravidez com Mirena® (levonorgestrel) inserido no útero, o sistema deve ser removido tão logo quanto possível. Se for impossível ou arriscado remover o SIU e Mirena® (levonorgestrel) for deixado no local durante a gravidez, o risco de abortamento, infecção ou parto prematuro será aumentado. O hormônio presente em Mirena® (levonorgestrel) é liberado no útero. Isto significa que o feto está exposto à concentração local relativamente alta de hormônio, embora a quantidade do hormônio recebida através do sangue e placenta seja pequena. O efeito de tal quantidade de hormônio sobre o feto deve ser levado em consideração, mas, até o momento, não há evidência de defeitos congênitos causados pelo uso de Mirena® (levonorgestrel) nos casos em que a gravidez tenha sido mantida até o final com Mirena® (levonorgestrel) inserido no útero.

Posso amamentar durante o uso de Mirena® (levonorgestrel)?

"Informe ao médico se está amamentando."

Pode-se amamentar durante o uso do produto. O levonorgestrel tem sido identificado em pequenas quantidades no leite de lactantes (0,1% da dose é transferida ao lactente). Parece não haver qualquer efeito deletério sobre o crescimento ou desenvolvimento do lactente quando se usa Mirena® (levonorgestrel), iniciando 6 semanas após o parto. Métodos contendo apenas progesterona não parecem afetar a quantidade ou a qualidade do leite materno.

Outros medicamentos interferem com o uso de Mirena® (levonorgestrel)?

"Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento."

Seu médico deve ser informado se você usou recentemente ou está usando qualquer medicamento, incluindo medicamentos sem prescrição médica. O metabolismo de levonorgestrel pode ser aumentado com o uso concomitante com outros medicamentos como, por exemplo, os medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia (por exemplo, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e antibióticos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Como o mecanismo de ação de Mirena® (levonorgestrel) é principalmente local, acredita-se que a interação medicamentosa não seja de grande importância para a eficácia contraceptiva do endoceptivo.

Como Mirena® (levonorgestrel) é inserido?

Após exame ginecológico, um instrumento chamado espéculo é inserido na vagina e é utilizada uma solução asséptica para limpar o colo do útero. O sistema é inserido no útero por meio de um tubo de plástico fino e flexível (insertor). Se for considerado apropriado, pode ser aplicada anestesia no colo do útero antes da inserção.

Algumas mulheres podem sentir dor e tontura após a inserção. Se isto não passar em meia hora, estando a usuária em posição de repouso, o sistema pode não estar posicionado corretamente. Um exame deve ser realizado e, se necessário, o sistema deve ser removido.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

O que fazer caso queira engravidar ou remover Mirena® (levonorgestrel) por outra razão?

O endoceptivo (SIU) pode ser facilmente removido a qualquer momento pelo seu médico. Após a remoção, a gravidez é possível. Geralmente, a remoção é um procedimento indolor. A fertilidade (capacidade de engravidar) é recuperada após a remoção do Mirena® (levonorgestrel).

Se não desejar engravidar, Mirena® (levonorgestrel) não deve ser removido após o 7º dia do início do ciclo menstrual, a menos que a contracepção seja obtida por outros métodos (por exemplo, preservativo) por, pelo menos, 7 dias antes da remoção. Quando a mulher não apresenta sangramento, ela deve usar método contraceptivo de barreira por 7 dias antes da remoção e até que sua menstruação retorne. Um novo Mirena® (levonorgestrel) também pode ser inserido imediatamente após a remoção do anterior e, neste caso, não é necessária qualquer proteção adicional.

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

Por quanto tempo posso usar Mirena® (levonorgestrel)?

Mirena® (levonorgestrel) oferece prevenção de gravidez por 5 anos, sendo que, após este período, o sistema deve ser retirado. Se desejar, um novo Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido quando o antigo for removido.

Posso engravidar após interromper o uso de Mirena® (levonorgestrel)?

Sim. Após a remoção de Mirena® (levonorgestrel), não há interferência com a fertilidade (capacidade de engravidar) normal. Pode ocorrer gravidez durante o primeiro ciclo menstrual após a remoção de Mirena® (levonorgestrel).

Mirena® (levonorgestrel) pode afetar meus períodos menstruais?

Mirena® (levonorgestrel) afeta os ciclos menstruais. Ele pode mudar seus períodos menstruais, de forma que pode ocorrer gotejamento (uma perda de pequena quantidade de sangue), períodos de sangramento mais curtos ou mais prolongados, sangramento de maior ou menor quantidade ou mesmo ausência de sangramento.

Muitas usuárias apresentam frequentemente gotejamento ou sangramento leve, além do sangramento menstrual, nos primeiros 3 - 6 meses após a inserção de Mirena® (levonorgestrel). Algumas mulheres podem apresentar sangramento intenso ou prolongado durante este período. O médico deve ser informado, especialmente se estes sintomas permanecerem.

De maneira geral, é provável que ocorra redução gradual no número de dias de sangramento e na quantidade de sangue perdido a cada mês. Algumas mulheres eventualmente verificam que o sangramento é totalmente interrompido. Como a quantidade de sangramento menstrual geralmente é reduzida com o uso de Mirena® (levonorgestrel), a maioria das mulheres obtém um aumento nos seus valores sanguíneos de hemoglobina, o que auxilia na prevenção da anemia por perda sanguínea menstrual.

Quando o sistema é removido, o sangramento menstrual retorna ao normal.

É anormal não ter sangramento menstrual?

Não quando se está usando Mirena® (levonorgestrel). A ausência de sangramento com o uso de Mirena® (levonorgestrel) é decorrente do efeito do hormônio sobre a camada de revestimento interno do útero (endométrio). O espessamento mensal desta camada não ocorre. Portanto, não há sangramento menstrual. Isto não significa necessariamente que se tenha chegado à menopausa ou que esteja grávida. Os níveis hormonais próprios da usuária permanecem normais.

De fato, não menstruar pode ser uma grande vantagem para a saúde da mulher.

Como saber se estou grávida?

É improvável que ocorra gravidez em mulheres que estão usando Mirena® (levonorgestrel), mesmo quando não há sangramento menstrual.

Se não ocorrer sangramento por 6 semanas e você preocupar-se, então faça um teste de gravidez. Se o resultado for negativo, não há qualquer necessidade de realizar outro teste a menos que existam outros sinais de gravidez como, por exemplo, enjôo, cansaço ou sensibilidade mamária.

Mirena® (levonorgestrel) causa dor ou desconforto?

Algumas mulheres sentem dor (semelhante a cólicas menstruais) nas primeiras semanas após a inserção. Se houver dor intensa ou que dure mais de 3 semanas após a inserção de Mirena® (levonorgestrel), o médico deve ser consultado.

Mirena® (levonorgestrel) interfere na relação sexual?

Nem a usuária nem seu parceiro devem sentir o sistema durante uma relação sexual. Se isto ocorrer, deve-se evitar relação até que o médico verifique se o sistema se mantém na posição correta.

Quanto tempo devo esperar para ter relações sexuais após a inserção de Mirena® (levonorgestrel)?

Para permitir um descanso ao corpo, é aconselhável aguardar cerca de 24 horas após a inserção antes de ter relação sexual. Porém, logo após a inserção, Mirena® (levonorgestrel) previne a gravidez.

Posso usar tampões?

Recomenda-se o uso de absorventes higiênicos. Se tampões forem usados, deve-se realizar trocas com cuidado de forma a não puxar os fios de Mirena® (levonorgestrel).

O que ocorre se Mirena® (levonorgestrel) sair sozinho?

É raro, mas é possível que Mirena® (levonorgestrel) saia durante o período menstrual sem que seja percebido. Um aumento incomum na quantidade de sangramento durante a menstruação pode significar que

Mirena® (levonorgestrel) foi expulso através da vagina. Também é possível que parte de Mirena® (levonorgestrel) saia do útero (a usuária e o parceiro podem, neste caso, sentir o endoceptivo durante a relação sexual). Se Mirena® (levonorgestrel) for expulso, parcial ou completamente, não haverá prevenção de gravidez ou essa prevenção pode estar muito diminuída.

Como posso saber se Mirena® (levonorgestrel) está no lugar?

Consulte seu médico para obter instruções sobre como saber se Mirena® (levonorgestrel) está no lugar.

Não se deve puxar os fios porque Mirena® (levonorgestrel) pode ser removido acidentalmente. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Que reações desagradáveis podem aparecer ao usar Mirena® (levonorgestrel)?

“Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.”

Como ocorre com outros medicamentos, Mirena® (levonorgestrel) pode causar reações adversas, embora nem todas as usuárias apresentem-nas.

Além das possíveis reações adversas citadas nos itens anteriores, estão listadas abaixo possíveis reações adversas classificadas de acordo com a parte do corpo e frequência com que elas ocorrem:

Muito Frequente: mais que 10 em cada 100 usuárias provavelmente apresentarão:

Distúrbios no sistema reprodutor e nas mamas

- Sangramento uterino ou vaginal, incluindo gotejamento, menstruações não-frequentes (oligomenorréia), e ausência de sangramento (amenorréia).
- Cistos ovarianos benignos (ver item “Cuidados especiais a serem observados com Mirena® (levonorgestrel)”).

Frequente: entre 1 e 10 em cada 100 usuárias provavelmente apresentarão:

Distúrbios psiquiátricos

- Estados depressivos
- Nervosismo
- Diminuição da libido (desejo sexual)

Distúrbios do sistema nervoso

- Dor de cabeça

Distúrbios gastrintestinais

- Dor abdominal
- Náuseas (enjôo)

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

- Acne

Distúrbios músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e ósseo

- Dor nas costas

Distúrbios do sistema reprodutor e nas mamas

- Dor pélvica
- Dismenorréia (menstruação dolorosa/cólica menstrual)
- Corrimento vaginal
- Vulvovaginites (inflamação dos órgãos genitais externos ou vagina)
- Sensibilidade nas mamas
- Dor nas mamas
- Expulsão do sistema intra-uterino

Investigações

- Aumento de peso corpóreo

Pouco frequente: entre 1 a 10 em cada 1.000 usuárias provavelmente apresentarão:

Distúrbios psiquiátricos

- Alterações de humor

Distúrbios do sistema nervoso

- Enxaqueca

Distúrbios gastrintestinais

- Distensão abdominal (sensação de aumento do volume abdominal)

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

- Hirsutismo (excesso de pêlos no corpo, com distribuição de características masculinas)
- Queda de cabelo
- Prurido (coceira intensa)
- Eczema (inflamação da pele)

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

- Doença inflamatória pélvica (infecção do trato genital superior feminino, estruturas femininas acima do colo do útero)
- Endometrite (inflamação do endométrio – camada de revestimento interno do útero)
- Cervicitis (inflamação do colo uterino)/ Papanicolou normal classe II

Distúrbios gerais e condições do local de administração

- Edema (inchaço)

Raro: entre 1 a 10 em cada 10.000 usuárias provavelmente apresentarão:

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

- Erupção cutânea
- Urticária

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

- Perfuração do útero

Caso você engravide enquanto estiver usando Mirena® (levonorgestrel), existe a possibilidade de que a gravidez ocorra fora do útero (ver item “Cuidados especiais a serem observados com Mirena® (levonorgestrel)”).

Adicionalmente, foram relatados casos de câncer de mama (frequência desconhecida).

Caso ocorra alguma das reações adversas graves ou alguma reação adversa que não esteja listada nessa bula, consulte seu médico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VE0109-1008



Mirena®
levonorgestrel

Endoceptivo (sistema intra-uterino - SIU)

Instruções para inserção

- ▶ **MIRENA® (LEVONORGESTREL) É UM PRODUTO ESTÉRIL.**
- ▶ **MIRENA® (LEVONORGESTREL) FOI PREVIAMENTE ESTERILIZADO COM ÓXIDO DE ETILENO. O PRODUTO NÃO DEVE SER REESTERILIZADO. O PRODUTO É PARA USO ÚNICO.**
- ▶ **UMA VEZ ABERTA A EMBALAGEM, O PRODUTO DEVE SER UTILIZADO OU DESCARTADO.**
- ▶ **NÃO UTILIZAR SE A EMBALAGEM INTERNA ESTIVER DANIFICADA OU ABERTA.**
- ▶ **UTILIZAR O PRODUTO ANTES DO MÊS DE VALIDADE IMPRESSO NA EMBALAGEM.**

Mirena® (levonorgestrel) deve ser inserido com o auxílio do insertor (figura 1) na cavidade uterina no período de até 7 dias após o início da menstruação ou imediatamente após abortamento, seguindo cuidadosamente as instruções para inserção.

A substituição por um novo endoceptivo (SIU) pode ser efetuada em qualquer fase do ciclo.

Figura 1
Insertor + Endoceptivo (SIU)

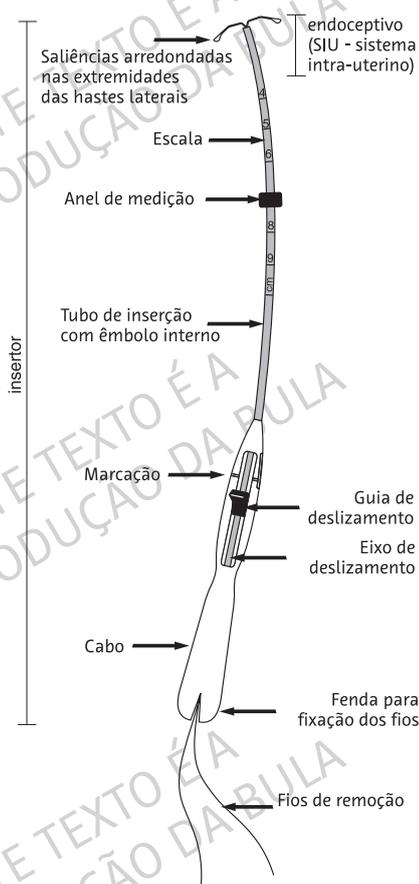


Figura 1

Preparação para inserção:

1. Realizar exame ginecológico para determinar o tamanho e a posição do útero, detectar cervicite aguda ou outras contra-indicações ginecológicas e excluir a existência de gravidez.
2. Visualizar a cérvix com o auxílio de um espéculo e promover assepsia cuidadosa da mesma e da vagina com solução antisséptica apropriada. Se necessário, solicitar ajuda de um auxiliar. Pinçar delicadamente o lábio anterior da cérvix com uma pinça adequada.
3. Uma ligeira tração na pinça ajudará a retificar o canal cervical. A pinça deve permanecer nesta posição durante todo o processo de inserção, a fim de manter uma leve tração na cérvix, contrapondo-se à pressão exercida para a inserção do endoceptivo (SIU).

Cuidadosamente introduzir o histerômetro até o fundo da cavidade uterina, para definir a direção do canal cervical e a profundidade da cavidade uterina, e para excluir a existência de septo uterino, sinéquias e leiomiomas submucosos. Se o canal cervical apresentar-se muito estreitado, considerar a necessidade de dilatação do mesmo e o uso de analgésicos ou bloqueio paracervical.

Inserção:

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

Segurar o cabo e girar o insertor para que a escala de centímetros marcada no tubo de inserção possa ser visualizada. Liberar os fios de remoção. Assegurar-se de que a guia de deslizamento esteja totalmente deslocada para a posição mais distante do manipulador e mais próxima ao extremo cervical do tubo de inserção (figura 2 A). Certificar-se de que as hastes laterais de Mirena® (levonorgestrel) estejam na posição horizontal (forma de T), como mostra a figura 2 B. Se não estiverem, alinhá-las sobre superfície estéril (utilizar o interior da embalagem do produto – área estéril)

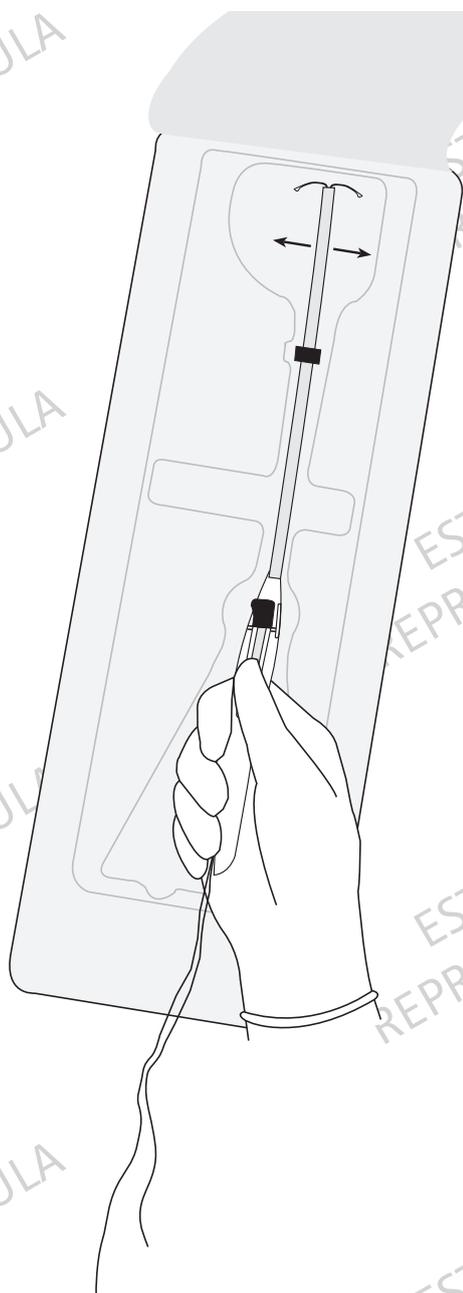


Figura 2 A

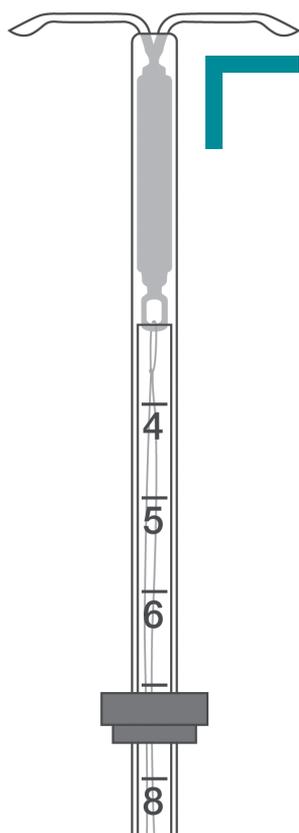


Figura 2 B

2. Segurando a guia de deslizamento na posição mais distante, tracionar cuidadosamente os fios de remoção (figura 3 A) para obter a retração completa de Mirena® (levonorgestrel) para dentro do tubo de inserção. Observar que, nesta posição, as saliências arredondadas presentes nas extremidades das hastas laterais ocluem a abertura da extremidade do tubo de inserção (figura 3 B).

Se isso não ocorrer, retroceder a guia de deslizamento até a marcação no cabo do insertor, para que as hastas laterais de Mirena® (levonorgestrel) sejam liberadas de dentro do tubo de inserção (figura 7 B). Alinhar as hastas laterais abertas sobre uma superfície estéril, como exposto na figura 2 B. Retornar a guia de deslizamento para a posição original.



Figura 3 A

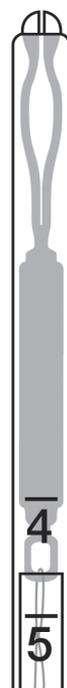


Figura 3 B

3. Fixar os fios de remoção na fenda existente na extremidade do cabo do insertor (figura 4).

4. Ajustar o anel de medição como indicado na figura 5.

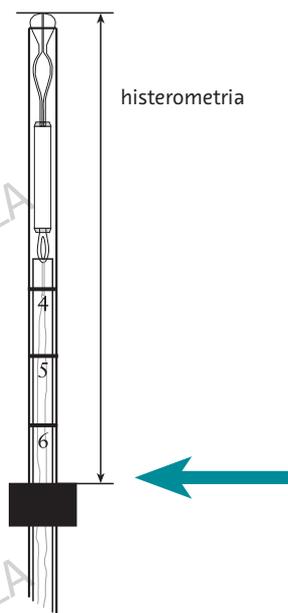


Figura 5

5. Mirena® (levonorgestrel) já está pronto para a inserção.

Manusear o insertor segurando firmemente a guia de deslizamento com o dedo indicador ou polegar na posição inicial.

Cuidadosamente, introduzir o insertor através do canal cervical até o interior do útero, fazendo com que o anel de medição fique situado a uma distância de aproximadamente 1,5 a 2,0 cm da cérvix (figura 6), de modo que haja espaço suficiente para a abertura das hastes laterais do endoceptivo (SIU).

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

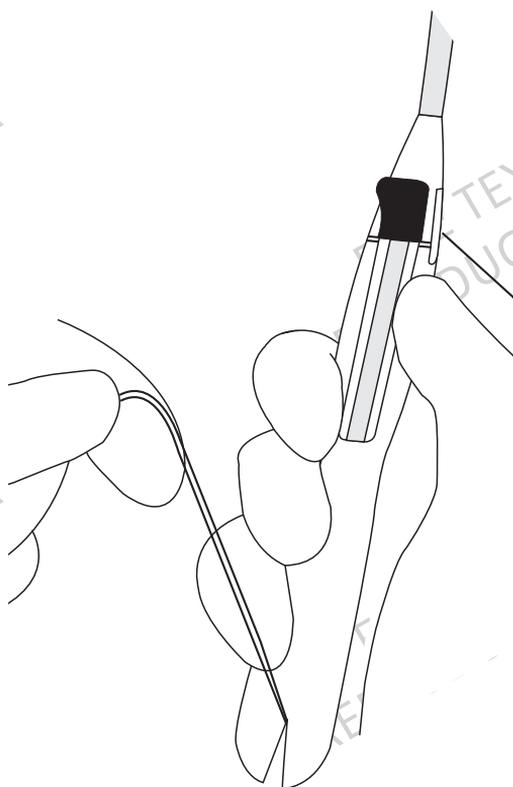


Figura 4

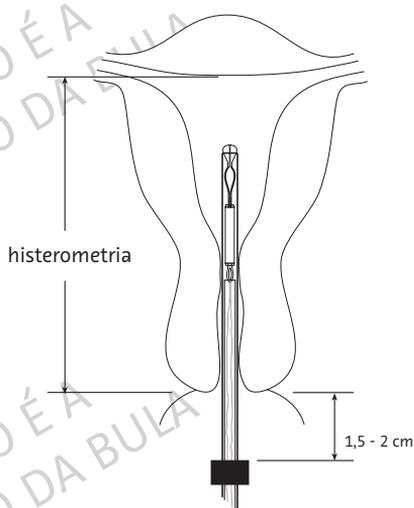


Figura 6

6. Mantendo o insertor nesta posição, liberar as hastes laterais de Mirena® (levonorgestrel) (figura 7 A) retrocedendo a guia de deslizamento até alcançar a marcação no cabo do insertor (figura 7 B). Aguardar cerca de 5 a 10 segundos para abrir as hastes horizontais.

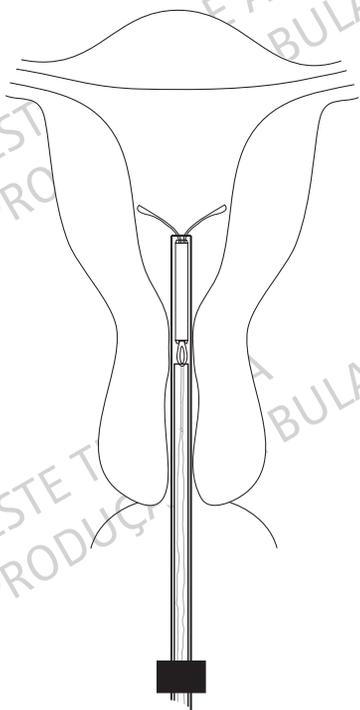


Figura 7 A

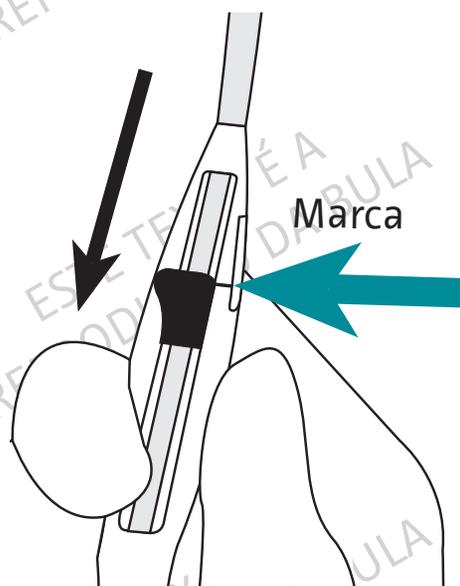


Figura 7 B

7. Empurrar o insertor suavemente em direção ao fundo uterino até que o anel de medição atinja a cérvix. Neste momento, Mirena® (levonorgestrel) deverá estar posicionado no fundo do útero (figura 8).

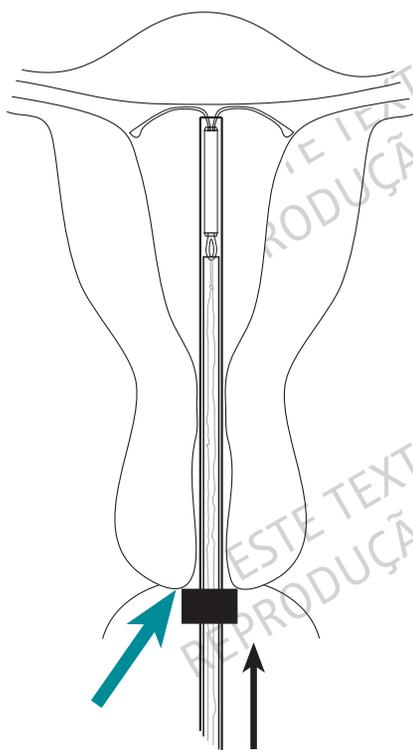


Figura 8

