

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mirena 20 microgramas/24 horas dispositivo de libertação intrauterino.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: cada dispositivo de libertação intrauterino contém 52 mg de levonorgestrel. A taxa de libertação in vivo média é de 20 microgramas/24 horas durante o primeiro ano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispositivo de libertação intrauterino (DLIU).

O dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel (LNG) consiste num núcleo de fármaco branco ou quase branco coberto por uma membrana opaca, o qual é colocado no suporte vertical dum corpo em T. O corpo em T branco tem uma alça num topo do suporte vertical e dois braços horizontais no outro topo. Os fios de remoção castanhos estão ligados à alça. A estrutura em T de Mirena contém sulfato de bário que o torna visível num exame radiográfico. O suporte vertical do DLIU é carregado no tubo de inserção na extremidade do aplicador. O DLIU e o aplicador estão livres de impurezas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.
Menorragia idiopática.

4.2 Posologia e modo de administração

Populações especiais

População pediátrica

Não existe indicação relevante para a utilização de Mirena antes da menarca.

Doentes geriátricas

Mirena não foi estudado em mulheres com idade acima de 65 anos.

Doentes com compromisso hepático

Mirena não foi estudado em mulheres com doença hepática aguda ou tumores hepáticos, ver secção 4.3.

Doentes com compromisso renal

Mirena não foi estudado em mulheres com compromisso renal.

Modo de administração

Mirena é inserido na cavidade uterina. É eficaz durante 8 anos na indicação de contraceção e 5 anos na indicação menorragia idiopática. Para duração relativa à remoção/substituição ver secção "Remoção/Substituição".

Inserção e remoção/substituição

Mirena é fornecido numa embalagem esterilizada, a qual não deverá ser aberta até ao momento da inserção. Cada dispositivo deve ser manipulado em condições de assepsia. Se a selagem do envelope esterilizado estiver danificada, o dispositivo nele contido deve ser rejeitado.

Mirena é fornecido com um cartão da utilizadora dentro da embalagem externa. Complete o cartão da utilizadora e entregue-o à utilizadora, após inserção.

Inserção

É fortemente recomendado que Mirena só seja inserido por profissionais de saúde que tenham experiência na inserção de Mirena e/ou que tenham realizado formação suficiente para inserção de Mirena.

Antes da inserção, a utilizadora deverá ter sido cuidadosamente examinada de forma a detetar qualquer contra-indicação à inserção de DLIU. Excluir a gravidez antes da inserção. Considerar a possibilidade de ovulação e conceção antes de utilizar este medicamento. Mirena não é adequado para a utilização como um contraceptivo pós-coito (ver secção 4.3 e secção 4.4. em "Exame/consulta médica").

Tabela 1: Quando inserir Mirena em mulheres em idade fértil

Começo de Mirena	<ul style="list-style-type: none">- Mirena deve ser inserido na cavidade uterina no prazo de 7 dias após o início da menstruação. Neste caso Mirena fornece proteção contraceptiva após inserção e não é necessária contraceção adicional.- Se a inserção no prazo de 7 dias após o início da menstruação não é possível ou a mulher não tem menstruações regulares, Mirena pode ser inserido a qualquer altura durante o ciclo menstrual tendo em conta que o profissional de saúde pode excluir com fiabilidade a possibilidade de conceção anterior. Contudo, neste caso a proteção contraceptiva imediata após a inserção não é assegurada com fiabilidade. Portanto deve
------------------	--

	ser utilizado um método contraceptivo de barreira ou a utilizadora deverá abster-se de relações sexuais vaginais durante os próximos 7 dias para prevenir a gravidez.
Inserção pós-parto	Em adição às instruções acima (Começo de Mirena): As inserções pós-parto devem ser adiadas até que o útero esteja completamente involuto, no entanto não devem ser efetuadas antes de 6 semanas após o parto. Se a involução está substancialmente atrasada, considerar a espera até 12 semanas pós-parto
Inserção após um aborto de 1º trimestre	Mirena pode ser inserido imediatamente após um aborto que tenha ocorrido no primeiro trimestre. Neste caso, não é necessária contraceção adicional.
Substituição de Mirena	Mirena pode ser substituído por um novo dispositivo em qualquer altura do ciclo. Neste caso, não é necessária contraceção adicional.
Mudança de outro método contraceptivo (ex.: contraceptivos hormonais combinados, implante)	- Mirena pode ser inserido imediatamente se for quase certo de que a mulher não está grávida. - Necessidade de contraceção adicional: Se tiverem passado mais de 7 dias desde o começo da hemorragia menstrual, a mulher deve abster-se de relações sexuais vaginais ou utilizar proteção contraceptiva adicional durante os próximos 7 dias.

No caso de uma inserção difícil e/ou dor anormal ou hemorragia durante ou após inserção, deve ser considerada a possibilidade de perfuração e devem ser tomadas as medidas apropriadas, como exame físico e ecografia.

- Após a inserção, a mulher deve ser re-examinada após 4 a 6 semanas para verificar os fios e assegurar que o dispositivo está na posição correta. Um exame físico isolado (incluindo a verificação dos fios) pode não ser suficiente para excluir uma perfuração parcial.

Remoção/Substituição

Contraceção: O dispositivo deve ser removido ou substituído passados 8 anos.

Continuação da contraceção após a remoção

- Se a utilizadora quiser continuar a utilizar o mesmo método, pode ser inserido um novo dispositivo no momento da remoção.
- Se a utilizadora não quiser continuar a utilizar o mesmo método, mas não deseja uma gravidez, a remoção deve ser efetuada no prazo de 7 dias após o início da menstruação nas mulheres em idade fértil, desde que a mulher tenha menstruações regulares. Se o dispositivo for removido em qualquer outra altura do ciclo ou a mulher não tenha menstruações regulares e tiver tido relações sexuais durante a semana anterior, corre o risco de engravidar. Para assegurar uma contraceção contínua, deve ser utilizado um método de contraceção de barreira (tais como preservativos) começando pelo menos 7 dias antes da remoção. Após a remoção, o novo método contraceetivo deve ser iniciado imediatamente (seguir as instruções de utilização do novo método contraceetivo).

Menorragia idiopática: O dispositivo deve ser removido ou substituído no caso de sintomas de menorragia idiopática retornarem. Se os sintomas não tiverem retornado após 5 anos, o uso contínuo do dispositivo pode ser considerado. Remova ou substitua passados 8 anos o mais tardar.

Mirena é removido puxando delicadamente os fios com uma pinça de Pean. O uso de força excessiva/instrumentos afiados durante a remoção pode causar a quebra do dispositivo. Após a remoção de Mirena, o dispositivo deverá, portanto, ser inspecionado para assegurar que foi totalmente removido. Durante remoções difíceis, têm sido notificados casos isolados de deslize do cilindro de hormona sobre os braços horizontais e de ocultação dos mesmos dentro do cilindro. Esta situação não requer intervenção adicional, desde que se verifique que o DLIU está completo. As extremidades dos braços horizontais habitualmente previnem a separação completa do cilindro do corpo em T. Se os fios não estão visíveis e o dispositivo está no interior da cavidade uterina, pode ser removido usando um tenáculo estreito. Isto pode exigir dilatação do canal cervical ou outra intervenção cirúrgica.

4.3 Contraindicações

- Gravidez conhecida ou suspeita;
- Tumores progestagénio-dependentes ex. cancro da mama;
- Doença inflamatória pélvica atual ou recorrente;
- Cervicite;
- Infecção do trato genital inferior;
- Endometrite pós-parto;
- Aborto com infecção nos últimos três meses;
- Estados associados a uma suscetibilidade aumentada às infeções;
- Displasia cervical;
- Doença maligna uterina ou cervical;
- Hemorragia uterina anómala não diagnosticada;
- Anomalia uterina congénita ou adquirida, incluindo fibromas que deformem a cavidade uterina;
- Doença hepática aguda ou tumor hepático;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mirena pode ser aplicado com cuidado após uma consulta com um especialista, ou deve ser ponderada a sua remoção se existirem ou se surgirem pela primeira vez as seguintes situações:

- enxaqueca, enxaqueca focal com perda de visão assimétrica ou outros sintomas que indiquem isquemia cerebral transitória;
- cefaleia excepcionalmente intensa;
- icterícia;
- aumento acentuado da pressão arterial;
- doença arterial grave, tal como acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio;
- tromboembolismo venoso agudo.

Mirena pode ser usado com precaução em mulheres que têm doença cardíaca congénita ou doença cardíaca valvular com risco de endocardite infecciosa.

Baixas doses de levonorgestrel podem afetar a tolerância à glucose, devendo-se efetuar uma monitorização da glicemia nas mulheres diabéticas utilizadoras de Mirena. No entanto, geralmente não é necessário alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizem Mirena.

Perdas hemorrágicas irregulares podem mascarar os sintomas e sinais de pólipos endometriais ou cancro, devendo ser consideradas medidas de diagnóstico nestes casos.

Exame/consulta médica

Antes da inserção, a mulher deve ser informada sobre a eficácia, riscos incluindo sinais e sintomas destes riscos tais como descritos no Folheto Informativo e efeitos indesejáveis de Mirena. Deve ser efetuado um exame físico incluindo exame pélvico e exame das mamas. Um esfregaço cervical deve ser realizado quando necessário, de acordo com a avaliação do médico. Devem excluir-se a gravidez e as doenças sexualmente transmissíveis, devendo ser tratadas convenientemente as infeções genitais. Devem ser determinadas a posição do útero e a dimensão da cavidade uterina. O posicionamento de Mirena no fundo do útero é especialmente importante de modo a garantir uma exposição uniforme do endométrio ao progestagénio, para prevenir a expulsão e maximizar a eficácia. Deste modo, as instruções para inserção devem ser seguidas cuidadosamente. Deve ser dada especial atenção ao treino da técnica correta de inserção de Mirena, uma vez que essa técnica é diferente da utilizada com outros dispositivos intrauterinos. Podem associar-se à inserção e à remoção alguma dor e hemorragia. Esta intervenção pode desencadear um desmaio como reação vasovagal, ou uma convulsão numa doente epilética.

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

Mirena não é adequado para usar como um contraceptivo pós-coito.

Uma vez que são habituais hemorragias irregulares/spotting durante os primeiros meses de terapêutica, é aconselhável excluir patologia endometrial antes da inserção de Mirena. Se a mulher continua a utilização de Mirena inserido anteriormente para contraceção, deve ser excluída patologia endometrial no caso de surgirem perturbações hemorrágicas após o início de terapêutica de substituição de estrogénio.

Se se desenvolverem hemorragias irregulares durante um tratamento prolongado, também devem ser aplicadas medidas de diagnóstico adequadas.

Hemorragia pouco frequente/amenorreia

Em mulheres em idade fértil, a hemorragia pouco frequente e/ou amenorreia desenvolve-se gradualmente em cerca de 20% das utilizadoras. No final do Ano 8 da utilização de Mirena, a hemorragia pouco frequente e amenorreia são experienciadas por 26% e 34% das utilizadoras de Mirena, respetivamente. A possibilidade de gravidez deve ser considerada se a menstruação não ocorrer durante as seis semanas após o início da menstruação anterior. Não é necessária a repetição do teste de gravidez em mulheres amenorreicas, a menos que indicado por outros sinais de gravidez.

Infeção pélvica

O tubo de inserção auxilia a proteção do dispositivo de libertação intrauterino Mirena da contaminação por micro-organismos durante a inserção, tendo o aplicador de Mirena sido concebido para minimizar o risco de infeções. Nas utilizadoras de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre, a taxa mais elevada de infeções pélvicas ocorre durante o primeiro mês após inserção, diminuindo posteriormente. Alguns estudos sugerem que a taxa de infeção pélvica nas utilizadoras de Mirena é inferior em relação aos DIU libertadores de cobre. Os fatores de risco conhecidos das doenças inflamatórias pélvicas são os parceiros sexuais múltiplos. A infeção pélvica pode ter consequências graves e pode afetar a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Tal como acontece em outros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, infeções graves ou septicemia (incluindo as causadas por estreptococos do grupo A) podem ocorrer na sequência da inserção do DIU, embora seja extremamente raro.

No caso de a mulher manifestar endometrite recorrente ou infeções pélvicas ou se uma infeção aguda não responder ao tratamento dentro de poucos dias, Mirena deve ser removido.

Recomenda-se a monitorização e são indicados exames bacteriológicos, mesmo com ligeiros sintomas indicadores de infeções.

Expulsão

Em ensaios clínicos com Mirena na indicação contraceção, a incidência de expulsão foi baixa (<4% de inserções) e no mesmo intervalo que foi notificado com outros DIU e DLIU. Os sintomas de expulsão parcial ou completa de Mirena podem incluir hemorragia ou dor. Contudo, o dispositivo pode ser expulso da cavidade uterina sem que a mulher se aperceba, levando a perda de proteção contracetiva. Como Mirena diminui o fluxo menstrual, um aumento deste pode ser indicativo de uma expulsão.

O risco de expulsão está aumentado em:

- mulheres com história de hemorragia uterina abundante (incluindo mulheres que utilizem Mirena para o tratamento de hemorragia uterina abundante)
- mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o normal no momento da inserção; este risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.

A mulher deve ser informada sobre os possíveis sinais de expulsão e como verificar os fios de Mirena e aconselhada a contactar um profissional de saúde se não conseguir sentir os fios. Um contraceptivo de barreira (tal como um preservativo) deve ser usado até a localização de Mirena ter sido confirmada.

A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de Mirena.

Um Mirena parcialmente expulso, deve ser removido. Um novo dispositivo pode ser inserido no momento de remoção, desde que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez.

Perfuração

A perfuração ou penetração do corpo uterino ou cérvix por um contraceptivo intrauterino pode ocorrer, mais frequentemente durante a inserção, embora possa não ser detetada até algum tempo depois, e poderá diminuir a eficácia de Mirena. Tal dispositivo tem que ser removido; pode ser necessária cirurgia.

Num amplo estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional em utilizadoras de DIU (N = 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência da perfuração foi de 1,3% (IC 95%: 1,1-1,6) por 1000 inserções em todo o estudo coorte; 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8) por 1000 inserções no coorte de Mirena e 1,1 (IC 95%: 0,7-1,6) por 1000 inserções no coorte de DIU de cobre.

O estudo mostrou que a inserção na altura da amamentação e inserção até 36 semanas após o parto foram associadas a um aumento do risco de perfuração (ver Tabela 2). Ambos os fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 2: Incidência de perfuração por 1000 inserções em todo o coorte do estudo observado durante 1 ano, estratificado por amamentação e tempo desde o parto, na inserção (mulheres múltíparas)

	Amamentação na altura da inserção	Sem amamentação na altura da inserção
Inserção ≤ 36 semanas após o parto	5,6 (IC 95%: 3,9-7,9; n = 6047 inserções)	1,7 (IC 95%: 0,8-3,1; n = 5927 inserções)
Inserção > 36 semanas após o parto	1,6 (IC 95%: 0,0-9,1; n = 608 inserções)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1; n = 41.910 inserções)

Prolongando o período observacional para 5 anos num subgrupo deste estudo (N = 39.009 mulheres com inserção de Mirena ou DIU de cobre, 73% destas mulheres disponibilizaram informação durante os 5 anos completos de seguimento), a incidência de perfuração detetada em qualquer altura durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por 1000 inserções.

A amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram confirmados como fatores de risco também no subgrupo e foram seguidos durante os 5 anos.

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

O reexame após inserção deve seguir a orientação dada acima com o título "Exame/consulta médica" que pode ser adaptado conforme clinicamente indicado em mulheres com fatores de risco para a perfuração.

Cancro da Mama

Uma meta-análise decorrente de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que há um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1.24) de cancro da mama diagnosticado em mulheres que estão atualmente a usar contraceptivos orais combinados (COC), principalmente as que utilizam combinações estrógeno-progestagénio. O risco aumentado diminui gradualmente durante o curso de 10 anos após finalização da utilização de COC. Porque o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos de idade, o excesso de número de diagnósticos de cancros da mama em utilizadoras e recentes utilizadoras de COC é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. O risco de ter diagnóstico de cancro da mama em utilizadoras de comprimidos unicamente de progestagénio é possivelmente de magnitude similar do que os associados aos COC. Contudo, para as preparações contendo apenas progestagénio, a evidência é baseada numa população mais pequena de utilizadoras e é menos conclusiva que para as COC.

Gravidez ectópica

As mulheres com história prévia de gravidez ectópica, cirurgia tubárica ou infeção pélvica correm maior risco de desenvolver gravidez ectópica. A possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada se ocorrerem dores no baixo ventre – especialmente em associação com falta de períodos ou se uma mulher amenorreica iniciar hemorragias. O risco absoluto de gravidez ectópica em utilizadoras de Mirena é baixo devido a probabilidade geral reduzida de acontecer uma gravidez com a utilização de Mirena comparado com a não utilização de qualquer outro método contraceptivo. Num grande estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional com um período de observação de 1 ano, a taxa de gravidez ectópica com Mirena foi de 0,02%. Em ensaios clínicos, a taxa absoluta de gravidezes ectópicas com Mirena foi de aproximadamente de 0,1% por ano, comparativamente a 0,3-0,5% por ano em mulheres que não usam qualquer tipo de contraceção. No entanto, se uma mulher engravida com Mirena in situ, a probabilidade relativa desta gravidez ser ectópica é aumentada.

Fios desaparecidos

Se nos exames ginecológicos os fios de remoção não estiverem visíveis no cérvix, tem de ser excluída a possibilidade de gravidez. Os fios podem ter subido para o útero ou canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Se a gravidez foi excluída, os fios normalmente podem ser procurados delicadamente com um instrumento apropriado. Se não forem encontrados, a possibilidade de expulsão ou perfuração deve ser considerada. Podem ser utilizados ultrassons para verificar a posição correta do dispositivo. Se os ultrassons não estiverem disponíveis ou se o exame não resultar, podem usar-se os raios X para localizar Mirena.

Folículos aumentados

Uma vez que o efeito contraceptivo de Mirena é devido principalmente ao seu efeito local, podem ocorrer habitualmente ciclos ovulatórios com rutura folicular em mulheres em idade fértil. A atresia do folículo é por vezes tardia e a foliculogénese pode continuar. Estes folículos aumentados não se distinguem clinicamente dos quistos ováricos. Foram diagnosticados folículos aumentados em cerca de 12% das

utilizadoras de Mirena. A maioria destes folículos é assintomática, embora alguns possam ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maioria dos casos, os folículos aumentados desaparecem espontaneamente em dois a três meses de observações. Se tal não acontecer, recomenda-se a continuidade da monitorização ultrassónica e outras medidas de diagnóstico/terapêuticas. Em casos raros, a intervenção cirúrgica poderá ser necessária.

Perturbações do foro psiquiátrico

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu profissional de saúde no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Informação importante acerca de alguns componentes de Mirena

A porção T de Mirena contém sulfato de bário, o qual se torna visível em exames de raios X.

Precauções na altura da remoção

O uso de força excessiva /instrumentos afiados durante a remoção pode causar a quebra do dispositivo (ver secção 4.2). Após a remoção de Mirena, o dispositivo deverá, portanto, ser inspecionado para assegurar que foi totalmente removido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem ou inibem enzimas microsossomais, o que pode resultar num aumento ou diminuição da depuração de hormonas sexuais.

Substâncias que aumentam a depuração de levonorgestrel, p. ex.:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, e produtos contendo hipericão.

A influência destes medicamentos na eficácia contraceptiva de Mirena não é conhecida, embora não se considere que seja muito importante devido ao mecanismo de acção local.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração de levonorgestrel:

Quando co-administrados com hormonas sexuais, muitos inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa do VIH/VHC podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de progestina.

Substâncias que diminuem a depuração de levonorgestrel (inibidores enzimáticos), p. ex.:

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4 como antifúngicos azóis (p. ex. fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrólidos (p. ex. claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de progestina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de Mirena é contraindicada se existir ou se se suspeitar de gravidez, ver secção 4.3. Se a mulher ficar grávida durante a utilização de Mirena o dispositivo deve ser removido assim que possível, uma vez que qualquer dispositivo contraceptivo intrauterino in situ pode aumentar o risco de aborto e de parto prematuro. A remoção de Mirena ou o exame uterino podem também provocar aborto espontâneo. Deve-se verificar se não existe gravidez ectópica. Se a mulher desejar continuar a gravidez e o dispositivo não puder ser removido, deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências do nascimento prematuro da criança. Além disso, este tipo de gravidez deve ser estreitamente monitorizada. A mulher deve ser aconselhada a relatar todos os sintomas que indiquem complicações da gravidez, tais como hipersensibilidade abdominal acompanhada de febre.

Adicionalmente, não se pode excluir o risco aumentado de efeitos virilizantes em fetos do sexo feminino devido à exposição intrauterina ao levonorgestrel. Ocorreram casos isolados de masculinização de genitais externos de fetos do sexo feminino após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez com um DLIU-LNG colocado.

Amamentação

A dose diária e as concentrações sanguíneas de levonorgestrel são menores com Mirena do que com qualquer outro contraceptivo hormonal, embora o levonorgestrel tenha sido identificado no leite materno. Cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel é transferida durante a amamentação. Não se recomenda a utilização de contraceptivos hormonais como método contraceptivo de primeira escolha durante o aleitamento, sendo que os que contêm apenas progestagénio são de segunda escolha depois dos métodos não hormonais.

Aparentemente, não existem efeitos nocivos que influenciem o crescimento ou o desenvolvimento da criança, quando se usa Mirena, seis semanas depois do parto. Os métodos só com progestagénio parecem não afetar a quantidade ou a qualidade do leite materno.

Fertilidade

Após a remoção de Mirena as mulheres regressam à sua fertilidade normal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são mais comuns durante os primeiros meses após a inserção, diminuindo com a utilização prolongado. Adicionalmente aos efeitos adversos

indicados na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, os seguintes efeitos indesejáveis têm sido referidos em utilizadoras de Mirena.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (ocorridos em mais de 10% de utilizadoras) incluem hemorragia uterina/vaginal incluindo spotting, oligomenorreia, amenorreia e quistos ováricos benignos.

Em mulheres em idade fértil, o número médio de dias de spotting por mês diminuiu gradualmente de nove para quatro dias, durante os primeiros seis meses de utilização. A percentagem de mulheres com hemorragia prolongada (mais de oito dias) diminuiu de 20% para 3% durante os primeiros três meses de utilização. Em estudos clínicos, 17% das mulheres apresentaram amenorreia durante pelo menos três meses no primeiro ano de utilização. No final do Ano 8 da utilização de Mirena, a hemorragia prolongada e hemorragia irregular são experienciadas por 3% e 10% das utilizadoras de Mirena, respetivamente; a amenorreia ocorre em 34%, e a hemorragia infrequente em 26% das utilizadoras de Mirena.

A frequência de quistos ováricos benignos depende do método usado no diagnóstico e nos ensaios clínicos foram diagnosticados folículos aumentados em 12% de utilizadoras de Mirena. Muitos destes folículos são assintomáticos e desaparecem no prazo de três meses.

A tabela 3 seguinte apresenta reações adversas através do sistema MedDRA de classes de órgãos (MedDRA SOCs). As frequências são baseadas em dados de ensaios clínicos.

Tabela 3: reações adversas a medicamentos

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis muito frequentes ($\geq 1/10$)	Efeitos indesejáveis frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Efeitos indesejáveis raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor depressivo/depressão Nervosismo Libido reduzida		
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça	Enxaqueca	
Vasculopatias		Tonturas		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal Náuseas	Distensão abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne	Alopécia Hirsutismo Prurido Eczema Cloasma/ hiperpigmentação na pele	Rash Urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseo		Dor nas costas		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Quistos ováricos benignos Hemorragia uterina/vaginal incluindo spotting, oligomenorreia e amenorreia	Dor pélvica Dismenorreia Corrimento vaginal Vulvovaginite Sensibilidade mamária Dor mamária Dispositivo contraceptivo intrauterino expelido	Perfuração uterina* Doença inflamatória pélvica Endometrite Cervicite/Esfregaço Papanicolaou normal, classe II	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Edema	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso		

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e situações relacionadas.

*Esta frequência tem por base um grande estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional, em utilizadoras de DIU que mostrou que a amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco de perfuração independentes (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos com Mirena que excluíram mulheres que estavam a amamentar a frequência de perfuração foi "rara".

Um estudo em separado com 362 mulheres que utilizaram Mirena durante mais de 5 anos mostrou um perfil de reações adversas consistente nos Anos 6 a 8.

Infeções e infestações

Casos de septicemia (incluindo septicemia causada por estreptococos do grupo A) têm sido notificados após a inserção de DIU (ver secção 4.4).

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Quando uma mulher engravida com Mirena in situ, o risco relativo de gravidez ectópica aumenta.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Casos de cancro da mama têm sido notificados (frequência desconhecida, ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não relevante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 8.5.1.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Anticoncecionais.

Código ATC: G02BA03

O levonorgestrel é um progestagénio com atividade antiestrogénica usado em ginecologia em várias formas: como componente progestagénio em contraceptivos orais e na terapêutica hormonal de substituição, ou isoladamente para contraceção em pílulas só com progestagénio e implantes subdérmicos. O levonorgestrel pode também ser administrado na cavidade uterina a partir de um dispositivo de libertação intrauterino. Esta última forma permite uma dose diária muito baixa, uma vez que a hormona é libertada diretamente no órgão alvo.

Mirena tem principalmente efeitos progestagénicos locais na cavidade uterina. A elevada concentração de levonorgestrel no endométrio inibe a síntese endometrial de recetores estrogénicos e progestagénicos, tornando-o insensível ao estradiol circulante, sendo observado um acentuado efeito antiproliferativo. Durante a utilização de Mirena são observadas alterações morfológicas do endométrio e uma ligeira reação local ao corpo estranho. O espessamento do muco cervical inibe a passagem do esperma através do canal cervical. O ambiente local do útero e dos tubos ováricos inibe a mobilidade e a função dos espermatozoides, evitando a fertilização. A ovulação é inibida em algumas mulheres.

A eficácia contraceptiva de Mirena foi estudada em 5 estudos clínicos major com 3330 mulheres utilizando Mirena. A eficácia contraceptiva após 5 anos foi estudada em 362 mulheres num estudo clínico utilizando Mirena, com 221 mulheres a completar o ano

8 do estudo. Durante os anos 6 a 8 do uso de Mirena, o Índice de Pearl foi 0,28 (IC 95%:0,03-1,00). O efeito contraceptivo de Mirena está resumido na tabela 4.

Tabela 4: Taxa de Falha Cumulativa (%) e Índice de Pearl

Ano	Taxa de Falha Cumulativa (%)* (IC 95%)	Índice de Pearl (IC 95%)
Eficácia contraceptiva durante os Anos 1 a 5 (N= 3330, dados agrupados de ensaios clínicos contraceptivos até 5 anos)		
Ano 1	0,20 (0,09-0,46)	0,21 (0,08-0,45)
Anos 1 a 5	0,71 (0,37-1,33)	
Eficácia contraceptiva durante os Anos 6 a 8 (N=362, Ensaio de Extensão de Mirena)		
Ano 6	0,29 (0,04-2,05)	0,34 (0,01-1,88)
Ano 7		0,40 (0,01-2,25)
Ano 8		0,00 (0,00-1,90)
Ano 6 a 8	0,68 (0,17-2,71)	0,28 (0,03-1,00)

*Método de Kaplan Meier

As taxas de falha também incluem gravidezes devido a perfurações e expulsões não detetadas. Eficácia contraceptiva similar tem sido observada num extenso estudo pós-comercialização com mais de 17000 mulheres utilizando Mirena. Uma vez que a utilização de Mirena não requer cumprimento de tomas diárias pelas utilizadoras, as taxas de gravidez numa "utilização típica" são similares àquelas observadas em ensaios clínicos controlados ("utilização perfeita").

A utilização de Mirena não altera o curso da futura fertilidade. Cerca de 80% das mulheres que desejam engravidar ficam grávidas nos 12 meses após a remoção do dispositivo.

O padrão hemorrágico resulta da ação direta do levonorgestrel no endométrio e não reflete o ciclo ovárico. Não há uma diferença nítida no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol ou progesterona em mulheres com diferentes padrões hemorrágicos. Durante os primeiros meses de utilização pode verificar-se um aumento inicial de spotting no processo de inativação da proliferação do endométrio. Consequentemente, a supressão acentuada do endométrio provoca a redução da duração e do volume de hemorragia menstrual durante a utilização de Mirena. O fluxo escasso desenvolve-se frequentemente para oligomenorreia ou amenorreia. A função ovárica é normal e os níveis de estradiol são mantidos mesmo em utilizadoras de Mirena que sejam amenorreicas.

Mirena pode ser usado com sucesso no tratamento da menorragia idiopática. Em mulheres menorragicas a perda sanguínea menstrual decresceu 62-94% ao fim de três meses de utilização e 71-95% ao fim de seis meses de utilização. Em comparação com a ressecção ou ablação endometrial, Mirena demonstrou igual eficácia em reduzir

a perda sanguínea menstrual até 2 anos. A menorragia causada por fibromas submucosos pode responder menos favoravelmente. A diminuição da hemorragia provoca um aumento da concentração da hemoglobina no sangue. Mirena também alivia a dismenorreia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A substância ativa de Mirena é o levonorgestrel. O levonorgestrel é diretamente libertado para a cavidade uterina. As taxas estimadas de libertação in vivo em diferentes pontos de tempo são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: As taxas estimadas de libertação in vivo de Mirena:

Tempo	Taxa estimada de libertação in vivo [$\mu\text{g}/24$ horas]
24 dias após a inserção	21
60 dias após a inserção	21
1 ano após a inserção	19
3 anos após a inserção	14
5 anos após a inserção	11
8 anos após a inserção	7
Média durante 1º ano	20
Média durante 3 anos	18
Média durante 5 anos	15
Média durante 8 anos	13

Absorção

Após a inserção, o levonorgestrel é libertado de imediato para a cavidade uterina com base em medições da concentração sérica. Mais de 90% do levonorgestrel libertado está disponível a nível sistémico.

Após a inserção de Mirena, o levonorgestrel é detetável no soro/plasma após 1 hora. A concentração máxima é alcançada dentro de 2 semanas após a inserção e quantidades até cerca de 180 ng/l (CV 38,3%). Em correspondência com o decréscimo da taxa de libertação, a concentração sérica/plasmática média geométrica de levonorgestrel decresce continuamente, como mostrado na tabela 6.

Tabela 6: Concentrações plasmáticas de LNG totais:

Tempo após inserção	Concentração plasmática de LNG total [ng/l] (geométrica CV%)
24 dias	175 (37,6)
2 meses	169 (37,1)
1 ano	159 (37,4)
3 anos	139 (37,8)
5 anos	123 (38,2)
8 anos	100 (39,9)

A elevada exposição local de fármaco na cavidade uterina origina um forte gradiente de concentração desde o endométrio até ao miométrio (gradiente endométrio para

miométrio > 100 vezes) e concentrações baixas de levonorgestrel no soro (gradiente endométrio para soro > 1000 vezes).

Distribuição

O levonorgestrel está ligado não especificamente à albumina sérica e especificamente à Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG). Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente como esteroide livre. O levonorgestrel liga-se com alta afinidade à SHBG. Consequentemente, as alterações da concentração da SHBG no soro resultam num aumento (em concentrações mais elevadas de SHBG) ou numa diminuição (em concentrações mais baixas de SHBG) da concentração total de levonorgestrel no soro. A concentração de SHBG diminuiu em média cerca de 20% durante os primeiros dois meses após a inserção de Mirena e permaneceu estável depois disso aumentando apenas ligeiramente até ao final dos 8 anos de uso

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

O peso corporal e a concentração sérica de SHBG têm mostrado afetar a concentração de levonorgestrel sistémico, i.e., o baixo peso corporal e/ou o elevado nível de SHBG aumentam a concentração de levonorgestrel. Em mulheres em idade reprodutiva com um baixo peso corporal (37 a 55 kg), a concentração sérica mediana de levonorgestrel é cerca de 1,5 vezes maior.

Biotransformação

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. As vias de metabolização mais importantes são a redução do grupo Δ^4 3 oxo e hidroxilações nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguido de conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo do levonorgestrel. Os dados in vitro disponíveis sugerem que as reações de biotransformação mediadas pelo CYP poderão ser de menor relevância para levonorgestrel quando comparadas com a redução e conjugação..

Eliminação

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Apenas vestígios de levonorgestrel são eliminados na forma inalterada. Os metabolitos são eliminados com as fezes e urina a uma razão de eliminação de cerca de 1. O tempo de semivida de eliminação, o qual é principalmente representado por metabolitos, é de cerca de 1 dia.

Linearidade / não linearidade

A farmacocinética do levonorgestrel depende da concentração da SHBG, a qual é influenciada por estrogénios e androgénios. Uma diminuição da concentração de SHBG origina uma diminuição da concentração sérica de levonorgestrel total, indicando uma farmacocinética não linear do levonorgestrel relativamente ao tempo. Com base na ação principalmente local de Mirena, não é expectável impacto sobre a eficácia de Mirena.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As avaliações de segurança pré-clínica não revelaram perigos especiais para humanos com base em estudos de segurança farmacológica, farmacocinética, toxicológica,

genotóxica e de potencial carcinogénico do levonorgestrel. O levonorgestrel é um progestagénio bem conhecido. O perfil de segurança após administração sistémica está bem documentado. Estudos em macacos com libertação via intrauterina de levonorgestrel, durante 9 a 12 meses, confirmou a atividade farmacológica local, com boa tolerância local e sem sinais de toxicidade sistémica. Não foi observada embriotoxicidade em coelhos após administração intrauterina de levonorgestrel. O perfil de segurança dos componentes em elastómero do reservatório da hormona, os elementos em polietileno do produto e a combinação de elastómero e levonorgestrel não revelaram bio-incompatibilidade, o que se fundamenta quer pela avaliação de toxicidade genética em sistemas de teste padronizados in vitro e in vivo, quer pelos testes de biocompatibilidade em ratinhos, ratos, cobaias, coelhos e em sistemas de teste in vitro.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Elastómero de polidimetilsiloxano
- Sílica coloidal anidra
- Polietileno
- Sulfato de bário
- Óxido de ferro

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções particulares de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

O produto é embalado numa embalagem blister termoformada com um invólucro destacável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Avenida Vítor Figueiredo, nº 4 – 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2477784 – 1 dispositivo de libertação intrauterino, 20 µg/24 h, saqueta.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 1996.

Data da última renovação: 15 de janeiro de 2007.

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

04/2023