

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**MIRENA 52 mg (20 microgrammes / 24 heures), dispositif intra-utérin**

#### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

#### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

#### **4. DONNEES CLINIQUES**

##### **4.1 Indications thérapeutiques**

- Contraception intra-utérine.
- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

##### **4.2 Posologie et mode d'administration**

MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans.

Mode d'utilisation :

- La pose du DIU est plus facile pendant les règles. MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle.
- La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après un avortement du premier trimestre.
- Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.
- L'étui de MIRENA contient une carte destinée à la patiente. Le médecin pourra y inscrire le numéro de lot de MIRENA, la date d'insertion, le nom du médecin, la date de changement/retrait prévisible, ainsi que la date de la prochaine visite de suivi.
- Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation.

Le DIU doit être retiré pendant les 7 premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel dans la semaine qui précède, la sécurité contraceptive n'est assurée que si un nouveau DIU est inséré immédiatement après le retrait. Si la femme souhaite changer de méthode contraceptive, il faudra utiliser une contraception mécanique pendant au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit efficace.

### 4.3 Contre-indications

- grossesse suspectée ou avérée ;
- infection pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ;
- infection génitale basse (cervicite, vaginite...) ;
- endométrite du post partum ;
- dysplasie cervicale ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;
- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ;
- affection maligne du col ou du corps utérin ;
- tumeur hormono-dépendante ;
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité à l'un des composants du dispositif ;
- thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

MIRENA est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant la pose. Il est impératif que la pose soit réalisée par un médecin familiarisé avec la technique d'insertion de. La pose doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion.

L'indication de MIRENA devra être discutée, éventuellement après consultation spécialisée, dans les circonstances suivantes : migraine, hypertension artérielle, antécédent de pathologie artérielle sévère (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde).

Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé.

- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire,
- en cas de survenue ou de récurrence :
  - de céphalée exceptionnellement sévère,
  - d'ictère,
  - d'augmentation importante de la pression artérielle,
  - de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur hormono-dépendante, y compris cancer du sein,
  - de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,
  - d'une infection génitale haute.
- Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation peu importante, statistiquement non significative du risque thromboembolique veineux chez des utilisatrices de progestatifs à faible dose.

MIRENA doit être utilisé avec précaution chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse. Une antibiothérapie prophylactique devra être mise en place chez ces femmes lors de l'insertion ou le retrait du MIRENA. *Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial.*

- MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.

#### **Dans l'indication ménorragies :**

- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : destruction de l'endomètre par laser, résection endométriale ou hystérectomie.
- Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique, une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois.

Un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer peut s'avérer nécessaire afin de compenser cette anémie.

#### **Examen médical / consultation :**

Avant l'insertion du dispositif, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables du dispositif. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse ou d'IST (infection sexuellement transmissible) doit être éliminée et les infections génitales devront être correctement traitées.

La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Le positionnement fundique de MIRENA est particulièrement important afin d'assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, afin d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait les instructions de pose devront être suivies soigneusement.

L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les épileptiques ont été observées.

Un suivi régulier de la patiente sera instauré : 4 à 12 semaines après l'insertion, puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.

MIRENA ne doit pas être utilisé en tant que contraception post coïtale.

Si des saignements irréguliers surviennent lors d'un traitement prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.

#### **Oligo/aménorrhée**

Une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître. Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et écartée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.

#### *Infections pelviennes*

Un des facteurs de risques connu d'infection pelvienne est la multiplicité des partenaires sexuels. L'infection pelvienne peut avoir des conséquences graves qui peuvent retentir sur la fertilité et augmenter le risque de grossesses ectopiques

Le DIU MIRENA doit être retiré, si la femme présente une endométrite ou une infection pelvienne évolutive ou récidivante.

#### **Expulsions :**

L'expulsion partielle ou complète du DIU peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut toutefois aussi passer totalement inaperçue de la patiente. En cas d'expulsion partielle, l'efficacité du dispositif peut être diminuée. Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé par un nouveau.

### Perforations :

Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare et survient généralement lors de l'insertion. Si la pose a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou que des douleurs apparaissent à distance de la pose, il faudra s'assurer du bon positionnement de MIRENA dans la cavité utérine (par échographie notamment). En cas de perforation, le DIU doit être retiré.

En cas d'insertion en post partum, chez des femmes qui allaitent et chez des femmes ayant un utérus rétroversé fixé, le risque de perforation peut être augmenté.

### Grossesses ectopiques :

Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).

*Il faut envisager l'éventualité d'une GEU, en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique.*

Le risque absolu de grossesse ectopique chez les utilisatrices de MIRENA est faible. Cependant si une femme développe une grossesse avec le MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse ectopique est augmenté.

### Absence de fils :

Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être exclue. Cependant, il est possible que les fils soient seulement remontés dans l'utérus ou le canal cervical ; ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. S'ils n'ont pas été trouvés, le DIU peut avoir été expulsé. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif. En cas d'échec de l'échographie ou en cas d'impossibilité d'y recourir, MIRENA peut être localisé grâce aux rayons X. Dans le cas où MIRENA devrait être retiré, il peut être ôté à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical peut être nécessaire.

### Atrésie folliculaire :

L'effet contraceptif du dispositif est principalement dû à son effet local et la plupart des utilisatrices de conservent des cycles ovulatoires. L'atrésie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre. Des follicules de grande taille sont observés chez environ 12 % des utilisatrices.

Ces follicules ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, ils disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Sans objet.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Risque lié au DIU :

En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout D.I.U., une grossesse extra-utérine doit être exclue.

En cas de grossesse intra-utérine, le retrait du D.I.U. est conseillé s'il est réalisable. Ce retrait peut parfois provoquer une fausse-couche.

Le maintien du dispositif intra-utérin pendant la grossesse ne justifie pas son interruption. Le maintien du dispositif intra-utérin peut augmenter le risque de complications obstétricales (infection, fausse couche, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré). Si le DIU n'a pas été retiré, le déroulement de la grossesse doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Risque lié au lévonorgestrel :

Des risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin) ont été décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques et à une dose totale supérieure à 500 mg reçue au-delà de 8 semaines d'aménorrhée (SA).

Ces risques n'ont pas lieu d'être extrapolés au lévonorgestrel nettement moins androgénomimétique et utilisé en faible quantité dans cette spécialité.

### **Allaitement**

L'utilisation de ce DIU est possible en cas d'allaitement.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

MIRENA n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la mise en place du DIU; ces effets disparaissent ensuite au cours du temps.

Aux effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi », s'ajoutent les effets indésirables ci-dessous qui ont été rapportés chez des femmes utilisant MIRENA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 10 % des utilisatrices) sont des saignements génitaux à type de spottings, une oligoménorrhée, une aménorrhée, ou des kystes ovariens fonctionnels.

La fréquence des saignements prolongés et des spottings diminue au cours des premiers mois de traitement.

La fréquence des kystes ovariens fonctionnels dépend de la méthode de diagnostic utilisée. Dans les essais cliniques des follicules de grande taille ont été diagnostiqués chez 12% à 31 % des femmes. La plupart des follicules sont asymptomatiques et disparaissent dans les 3 mois.

Des cas de cancer du sein ont été rapportés.

Des cas de grossesse extra-utérine ont été rapportés peu fréquemment d'après les données de pharmacovigilance.

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables classés selon la classification système-organe MedDRA version 9.1. Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

<b>Classification Système-Organe</b>	<b>Fréquent ≥1% à &lt;10 %</b>	<b>Peu fréquent ≥ 0,1% à &lt; 1%</b>	<b>Rare ≥ 0,01% à &lt; 0,1%</b>
<b>Affections psychiatriques</b>	Dépression Nervosité Baisse de la libido	Modification de l'humeur	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Migraine	
<b>Affections gastro- intestinales</b>	Douleurs abdominales Nausées	Ballonnement abdominal	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Acné	Alopécie Hirsutisme Prurit Eczéma	Rash Urticaire
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>	Douleurs dorsales		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Douleurs pelviennes Dysménorrhée Leucorrhée Vulvo-vaginite Tension mammaire Douleur mammaire Expulsion du DIU	Infection pelvienne Endométriose Cervicite/ modification bénigne du frottis	Perforation utérine
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Oedème	
<b>Investigations</b>	Prise de poids		

#### 4.9 Surdosage

Sans objet.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

CONTRACEPTIFS HORMONAUX - PROGESTATIFS.

Dispositif intra-utérin (G : Système combiné génito-urinaire et hormones sexuelles).

#### **Code ATC : G02BA03**

Le lévonorgestrel est un progestatif utilisé sous diverses formes : en association dans les contraceptifs oraux combinés, seul dans les contraceptifs minidosés ainsi que dans les thérapies substitutives hormonales ou les implants. Le lévonorgestrel peut également être administré directement dans la cavité utérine, à partir d'un DIU. Ceci entraîne la libération d'une faible quantité journalière de lévonorgestrel directement au niveau de l'endomètre.

Le mécanisme d'action de MIRENA est différent de celui des DIU classiques au cuivre. Il repose principalement sur les modifications suivantes :

- épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes,
- effet local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.

L'ovulation peut être inhibée chez certaines femmes.

Les études portant sur l'efficacité clinique ont été essentiellement conduites en comparant à plusieurs DIU au cuivre. A l'heure actuelle, ces études correspondent à 13 000 années/femmes d'utilisation avec un taux global de grossesse de 0,16 pour 100 années femme. <sup>Ref 11.</sup>

MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles. Au bout de trois mois d'utilisation, les saignements menstruels diminuent de 88 % chez les femmes ayant des ménorragies. La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du lévonorgestrel a été largement étudiée et rapportée dans la littérature. La biodisponibilité est de l'ordre de 90 %. La demi-vie estimée est de 14 à 20 heures.

Le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines (essentiellement SHBG) et fortement métabolisé en de nombreux métabolites inactifs.

Le taux de libération du lévonorgestrel à partir du DIU est initialement d'environ 20 µg/24h et il s'abaisse à environ 11µg/24h au bout de 5 ans. Le taux moyen de libération dans l'organisme est d'environ 14 µg/24h. <sup>ref 1</sup>

Le lévonorgestrel est administré directement dans la cavité utérine, ce qui conduit à une dose journalière très faible, l'hormone étant libérée directement au niveau de l'endomètre. Compte-tenu des faibles concentrations plasmatiques, les effets métaboliques de sont faibles.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les études précliniques de pharmacologie, toxicité, génotoxicité et potentiel cardiogénique du lévonorgestrel n'ont révélé aucun risque particulier pour l'espèce humaine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Incompatibilités**

### **6.2 Durée de conservation**

### **6.3 Précautions particulières de conservation**

### **6.4 Nature et contenance du récipient**

### **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **SCHERING SA**

ZI de Roubaix Est

Rue de Toufflers – BP69

59452 LYS-LEZ-LANNOY CEDEX

## **10. DATE D'APPROBATION/REVISION**



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE**

**DENOMINATION**

MIRENA 52 mg (20 microgrammes / 24 heures), dispositif intra-utérin

**COMPOSITION QUALITATIVE**

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

**FORME PHARMACEUTIQUE**

**Liste des excipients qui ont un effet notoire**

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie inhalée par fumigation.

**NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**

**MISES EN GARDE SPECIALES**

Lire attentivement la notice avant utilisation.

**PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

**NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

**MÉDICAMENT AUTORISÉ N°**

**CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

**NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION**

**DATE LIMITE D'UTILISATION**

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.**

Sans objet.