

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Non modifié

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

###### **Mises en garde :**

MIRENA est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant l'insertion. Il est recommandé que l'insertion de MIRENA soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de MIRENA. L'insertion 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 sensible aux progestatifs, 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,
  - d'évènement thromboembolique veineux aigu.

Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.

MIRENA n'est pas recommandé chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à un risque d'endocardite infectieuse.

Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial ; se reporter à la section Examen médical / consultation, en rubrique 4.4.

Le lévonorgestrel à faible dose peut affecter la tolérance au glucose et la glycémie doit être surveillée chez les utilisatrices de MIRENA atteintes de diabète.

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

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

- 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.
- Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique et 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.
- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : autres traitements médicaux, résection endométriale ou hystérectomie.

### **Examen médical/consultation :**

Avant l'insertion, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques (y compris les signes et symptômes de ces risques tels que décrits dans la notice) et des effets indésirables de MIRENA. 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 doit être éliminée (notamment par un test de grossesse), ainsi que toute éventualité d'IST (infection sexuellement transmissible). 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, d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait les instructions d'insertion devront être suivies soigneusement.

L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; l'insertion peut également entraîner une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les patientes épileptiques.

Un suivi régulier de la patiente sera instauré : examen clinique pour inspection des fils et, si nécessaire, échographie pelvienne 4 à 6 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.

MIRENA ayant un effet sur le volume des règles, une augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

### **Oligo/aménorrhée :**

Une oligoménorrhée ou une aménorrhée ont été rapportées chez respectivement 57% et 16% des utilisatrices après un an d'utilisation. 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 :**

Le tube inséreur permet d'éviter la contamination bactérienne de MIRENA lors de l'insertion et l'inséreur a été conçu afin de minimiser le risque d'infections. Chez les utilisatrices de DIU au cuivre, la fréquence des infections pelviennes est maximale le premier mois suivant l'insertion et diminue ensuite.

L'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.

Une infection sévère ou une septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion du DIU, comme cela peut également être le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales. Ce type d'évènement est extrêmement rare.

MIRENA doit être retiré si la femme présente une endométrite ou une maladie inflammatoire pelvienne évolutive ou récidivante, ou en cas d'infection aiguë sévère ne répondant pas au traitement en quelques jours.

Des examens bactériologiques sont indiqués et une surveillance est recommandée, même en cas de symptômes mineurs évocateurs d'une infection.

### **Expulsions :**

L'expulsion partielle ou complète du dispositif intra-utérin peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi toutefois passer totalement inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif. En cas d'expulsion partielle l'efficacité du dispositif peut être diminuée.

Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé lors de la même consultation.

Il convient d'expliquer à la patiente comment contrôler la présence des fils de MIRENA.

### **Perforations :**

Dans certains cas, le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre ; l'efficacité de MIRENA peut alors être diminuée. Cet incident survient le plus souvent lors de l'insertion, mais il se peut qu'il ne soit décelé que plus tard.

Si l'insertion a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou apparaissent à distance de l'insertion, il faudra s'assurer du bon positionnement de MIRENA dans la cavité utérine, notamment par échographie, un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) pouvant ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle.

En cas de perforation, le DIU doit être retiré. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1 - 1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte MIRENA et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

*Tableau 1 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pures)*

	Allaitement au moment de l'insertion	Pas d'allaitement au moment de l'insertion
Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement	5,6 (IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions)	1,7 (IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions)	0,7 (IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insertions)

Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.

L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Examen médical/consultation » et elles peuvent être adaptées, selon la situation clinique, chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.

Une perforation utérine peut être diagnostiquée lors de la mise en évidence d'une grossesse ou lors d'un accouchement.

### **Grossesses extra-utérines :**

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 extra-utérine chez les utilisatrices de MIRENA est faible car la probabilité d'une grossesse est réduite par rapport aux femmes n'utilisant aucune contraception.

Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative, avec une période d'observation d'un an, le taux de grossesse extra-utérine observé avec MIRENA a été de 0,02 %. Lors des essais cliniques, la fréquence absolue de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de MIRENA a été d'environ 0,1 % par an, comparé à 0,3 - 0,5 % par an chez les femmes n'utilisant pas de contraception.

Cependant si une femme développe une grossesse avec le MIRENA *in situ*, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine 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, les fils peuvent être remontés dans l'utérus ou le canal cervical et réapparaître lors des règles suivantes. Une fois la présence d'une grossesse exclue, les fils peuvent généralement être localisés en explorant délicatement à l'aide d'un instrument approprié. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. 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 ou une intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire.

### **Follicules de grande taille :**

L'effet contraceptif du dispositif étant principalement dû à son effet local, des cycles ovulatoires avec rupture des follicules sont généralement observés chez les femmes en âge de procréer. L'atresie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre.

Les follicules de grande taille ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. Des cas de kystes ovariens ont été rapportés comme effet indésirable chez environ 7% des utilisatrices. La plupart des follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, les kystes ovariens 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.

### **Cancer du sein**

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré une légère augmentation du risque (risque relatif = 1,24) de diagnostic d'un cancer du sein chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC). L'augmentation de ce risque disparaît dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de cas diagnostiqués de cancer du sein chez les femmes utilisant actuellement un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes utilisant un contraceptif uniquement progestatif est potentiellement similaire à celui associé aux COCs.

Cependant, pour les contraceptifs uniquement progestatifs, les preuves sont basées sur des populations plus petites et sont donc moins concluantes qu'avec les COCs.

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

Non modifié

## **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Non modifié

#### 4.8. Effets indésirables

La plupart des femmes connaissent des changements de leur cycle menstruel après l'insertion de MIRENA. Pendant les 90 premiers jours après l'insertion de MIRENA, des saignements prolongés et des saignements irréguliers apparaissent respectivement chez 22 % et 67 % des utilisatrices ; ces taux diminuent pour atteindre 3 % et 19 %, respectivement, à la fin de la première année. En parallèle, une aménorrhée et une oligoménorrhée apparaissent respectivement dans 0 % et 11 % des cas au cours des 90 premiers jours, augmentant respectivement à 16 % et 57 % à la fin de la première année d'utilisation.

Les fréquences des effets indésirables rapportés pour MIRENA sont reprises dans le tableau ci-dessous. Les fréquences y sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) et fréquence non déterminée.

Ce tableau décrit les effets indésirables par classe de système-organe selon la classification MedDRA.

Les fréquences correspondent aux incidences brutes observées au cours des essais cliniques incluant 5091 femmes et 12 101 années-femmes.

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>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Fréquence non déterminée</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>					Cancer du sein – voir rubrique 4.4.
<b>Infections et infestations</b>					Septicémie (y compris septicémie à streptocoques du groupe A) – voir rubrique 4.4.
<b>Affections du système immunitaire</b>					Hypersensibilité y compris rash, urticaire et œdème de Quincke
<b>Affections psychiatriques</b>		Humeur dépressive / Dépression  Nervosité  Baisse de la libido			
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Migraine			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales/ pelviennes  Distension abdominale	Nausées			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné  Hirsutisme	Alopécie  Chloasma  Hyperpigmentation de la peau		

Classification Système-Organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence non déterminée
			Prurit Eczéma		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Douleurs dorsales			
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Modification des saignements y compris augmentation ou diminution des règles, spotting, oligoménorrhée et aménorrhées Vulvo-vaginite Leucorrhée	Kystes ovariens Dysménorrhée Douleur mammaire Expulsion du DIU (complète ou partielle)	Infection pelvienne Endométrite Cervicite Modification bénigne du frottis	Perforation utérine*	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			Œdème		
<b>Investigations</b>		Prise de poids			Augmentation de la pression artérielle

\* Cette fréquence est basée sur des essais cliniques qui n'ont pas inclus de femmes qui allaitaient. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU, la fréquence de perforation était « peu fréquente » chez les femmes qui allaitaient ou qui ont bénéficié d'une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement (voir la rubrique 4.4).

- Si une femme développe une grossesse avec MIRENA *in situ*, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté.
- Les fils de retrait peuvent être ressentis par le partenaire lors des rapports sexuels.
- Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec l'insertion ou le retrait de MIRENA : douleurs, saignements, réaction vasovagale avec vertiges ou syncope. La pose ou le retrait de MIRENA peut provoquer également une crise convulsive chez les patientes épileptiques.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié

## 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.

L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. Le taux d'échec (indice de Pearl) à 1 an était de 0,2 pour 100 années-femmes et le taux d'échec cumulatif était d'environ 0,7 % à 5 ans. Le taux d'échec prend aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non-décelées. Une efficacité contraceptive similaire a été observée lors une étude post-marketing incluant plus de 17000 femmes sous MIRENA (âge moyen : 40 ans). MIRENA ne nécessitant pas une prise journalière, les taux de grossesse en « utilisation habituelle » sont semblables à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).

L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité. Environ 80% des femmes qui désirent une grossesse sont enceintes dans les 12 mois qui suivent le retrait du DIU.

MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles.

Chez les femmes souffrant de ménorragies, les saignements menstruels diminuent de 62-94 % au bout de trois mois d'utilisation et de 71-95% au bout de 6 mois d'utilisation. Chez ces patientes, suite à la réduction des saignements, on note une augmentation du taux d'hémoglobine sanguine.

La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Non modifié

### 6.2. Incompatibilités

Non modifié

### 6.3. Durée de conservation

Non modifié

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

#### **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

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

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

Non modifié

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

#### Faites attention avec MIRENA 52 mg (20 microgrammes / 24 heures), dispositif intra-utérin:

L'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant l'insertion de MIRENA (notamment par la réalisation d'un test de grossesse).

#### Vous devez informer le professionnel de santé qui vous prescrit MIRENA :

- Si vous n'avez jamais été enceinte car MIRENA ne peut généralement pas être utilisé chez les femmes n'ayant jamais eu d'enfant.
- Si vous avez une maladie du cœur depuis votre naissance ou si vous avez une maladie des valves du cœur, car vous risquez d'avoir une infection au niveau du cœur (endocardite). MIRENA n'est pas recommandé si vous êtes dans ces situations.
- Si vous êtes diabétique ; il est alors recommandé de suivre votre glycémie.
- Si vous présentez un des symptômes suivants avant ou pendant l'utilisation de MIRENA :

- des migraines importantes ou inhabituelles, ou une apparition brutale de troubles de la vue (perte asymétrique de la vue),
- des maux de tête exceptionnellement intenses,
- une coloration jaune de la peau liée à une maladie du foie (jaunisse),
- une augmentation importante de la tension artérielle,
- si vous avez (ou si votre médecin le soupçonne) un cancer du sein, de l'utérus ou tout autre cancer dont le développement est influencé par les progestatifs,
- un caillot de sang dans une artère du cœur (infarctus du myocarde) ou du cerveau (accident vasculaire cérébral),
- un caillot de sang dans un vaisseau sanguin de la jambe (phlébite) ou du poumon (embolie pulmonaire),
- une infection génitale haute.

Si vous avez l'un des symptômes ci-dessus avant le traitement, l'insertion du dispositif ne pourra être envisagée qu'avec précaution et après l'avis d'un médecin spécialisé.

Si l'un de ces symptômes apparaît ou s'aggrave pendant le traitement, votre médecin envisagera de vous retirer MIRENA.

### **Si vous utilisez MIRENA pour traiter des règles trop abondantes (ménorragies fonctionnelles) :**

Avant de mettre en place MIRENA, le professionnel de santé qui vous posera MIRENA :

- vous informera des autres traitements médicaux et/ou chirurgicaux possibles,
- vous demandera d'effectuer des examens complémentaires pour s'assurer que vous pouvez utiliser MIRENA et valider le diagnostic de ménorragies fonctionnelles,
- vérifiera que vos règles trop importantes n'ont pas provoqué une baisse du nombre de globules rouges dans votre sang (anémie) ; si besoin, un traitement sera mis en place.

La mise en place de MIRENA se fera avec précaution.

### **Examen médical et consultation :**

- Avant l'insertion de MIRENA, le professionnel de santé vous informera de l'efficacité, des risques et des possibles effets indésirables. Il réalisera alors un examen gynécologique complet. Cet examen comprend :
  - une évaluation de la taille et de la position de votre utérus,
  - un examen des seins,
  - un prélèvement (frottis),
  - la recherche d'une éventuelle infection au niveau de vos organes génitaux.

Au cours de cet examen, il vérifiera également que vous n'êtes pas enceinte et que vous n'avez pas d'infection sexuellement transmissible (IST).

- Le professionnel de santé vous prescrira ensuite un examen de contrôle 4 à 6 semaines après l'insertion, puis une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. Il déterminera la fréquence et le type d'examen nécessaires à votre cas particulier.

### **Insertion ou retrait de MIRENA :**

L'insertion ou le retrait de MIRENA peut provoquer des douleurs ou des saignements. Un malaise, parfois associé à une perte de connaissance (syncope) ou des convulsions (chez les épileptiques) peuvent également survenir lors de l'insertion.

### **Pendant le traitement :**

#### Troubles du cycle

- Après plusieurs mois d'utilisation de MIRENA, vos règles peuvent diminuer, voire disparaître. En général, l'absence de vos règles ne signifie pas que vous êtes enceinte.
- Cependant, si vos règles deviennent complètement absentes, vous devez consulter un professionnel de santé afin d'exclure une éventuelle grossesse (examen gynécologique et test de grossesse). Si l'absence de vos règles persiste, il n'est pas nécessaire de refaire un test de grossesse, sauf si vous avez d'autres signes habituels d'une grossesse.
- Si vous avez des saignements irréguliers, le professionnel de santé vous prescrira des examens complémentaires car ces saignements pourraient masquer certaines maladies de l'utérus.

#### Infections

Vous devez consulter immédiatement un médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- si vous avez des douleurs persistantes dans le bas ventre,
- si vous avez de la fièvre,

- si vous avez des rapports sexuels douloureux,
- si vous avez des saignements anormaux.

En effet, une infection au niveau de vos organes génitaux peut être à l'origine de ces signes et peut nécessiter le retrait de MIRENA. Une infection sévère ou une septicémie (infection généralisée) peut survenir de façon extrêmement rare.

### Expulsion ou déplacement de MIRENA

Votre utérus peut se contracter pendant vos règles et provoquer quelquefois, le déplacement ou l'expulsion de MIRENA. Cela peut se manifester par des douleurs, des saignements anormaux ou une augmentation du volume des règles. Si le dispositif a été déplacé, son efficacité peut être réduite voire absente. Toutefois, l'expulsion de MIRENA peut aussi passer totalement inaperçue.

Vous pouvez vérifier par vous-même la présence des fils dans le vagin, lorsque vous prenez une douche par exemple, en introduisant délicatement un doigt dans le vagin et en sentant les fils au fond du vagin, près de l'entrée de l'utérus (col). Ne tirez pas sur les fils car vous risqueriez de retirer accidentellement MIRENA. Si vous ne sentez plus les fils, ceci peut être le signe d'une expulsion ou d'une perforation (voir paragraphe « Perforation de l'utérus »).

Si vous avez un doute sur une éventuelle expulsion ou un déplacement de MIRENA, évitez les rapports sexuels ou utilisez une méthode de contraception mécanique (le préservatif par exemple) et consultez un médecin ou le professionnel de santé qui vous a inséré MIRENA.

### Perforation de l'utérus

MIRENA peut pénétrer ou perforer la paroi de votre utérus. Cet incident survient généralement lors de l'insertion du dispositif intra-utérin, mais peut n'être décelé que plus tard. En cas de perforation, l'efficacité de MIRENA peut être diminuée et le dispositif doit être retiré. Pour ce faire, il est possible qu'une intervention chirurgicale soit nécessaire.

Le risque de perforation est augmenté chez les femmes qui allaitent et chez les femmes qui ont accouché dans les 36 semaines précédant l'insertion de MIRENA. Ce risque peut également être augmenté chez les femmes dont l'utérus est positionné vers l'arrière (utérus dit rétroversé)

Les symptômes et signes possibles d'une perforation incluent :

- des douleurs intenses (semblables aux douleurs de règles) ou plus importantes que prévu,
- des saignements importants (après l'insertion),
- des douleurs ou des saignements qui persistent plus que quelques semaines,
- un changement soudain de vos règles,
- des douleurs lors des relations sexuelles,
- vous ne sentez plus les fils de retrait MIRENA si vous vérifiez par vous-même la présence de ces fils dans le vagin (tel que décrit dans le paragraphe « *Expulsion et déplacement de MIRENA* »)

Si l'insertion a été difficile et/ou douloureuse, si vous ressentez l'un des signes/symptômes décrits ci-dessus et que vous suspectez une perforation, vous devez consulter rapidement un médecin ou le professionnel de santé qui vous a inséré MIRENA. Rappelez leur que vous utilisez MIRENA, notamment si le professionnel de santé que vous consultez n'est pas la personne qui vous a inséré ce dispositif.

### Grossesse extra-utérine

Les grossesses sous MIRENA sont très rares. Cependant si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous utilisez MIRENA, le risque d'avoir une grossesse à l'extérieur de votre utérus (grossesse extra-utérine) est augmenté. Le taux de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de MIRENA est d'environ 0,1 pour 100 années-femmes.

Pour plus d'informations, veuillez-vous reporter à la rubrique « Grossesse » de cette notice.

### Follicules ovariens (cellules situées dans l'ovaire et responsables de la formation de l'ovule)

L'effet contraceptif de MIRENA est principalement dû à son effet local au niveau de l'utérus et la plupart des femmes conservent des cycles avec ovulation. Cependant dans certains cas, des follicules de grande taille peuvent se développer dans l'ovaire et s'accompagner de douleurs dans le bas du ventre ou lors des rapports sexuels. En général, ces follicules disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois, mais ils peuvent dans

certains cas nécessiter une surveillance médicale, voire une échographie (examen médical permettant de visualiser un organe).

Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

En cas de doute n'hésitez pas à demander l'avis du professionnel de santé qui vous suit ou de votre pharmacien. Rappelez aux professionnels de santé que vous utilisez MIRENA, particulièrement si ce ne sont pas eux qui vous ont inséré ce dispositif.

### Cancer du sein

Des cas de cancers du sein ont été rapportés chez les utilisatrices de contraception hormonale, y compris MIRENA.

### **Enfants et adolescents :**

MIRENA est utilisé chez la femme en âge de procréer. MIRENA n'a pas d'indication avant l'apparition des règles.

### **Patientes âgées (de plus de 65 ans) :**

MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans.

### **Patientes souffrant d'insuffisance hépatique :**

Vous ne devez pas utiliser MIRENA si vous êtes atteinte d'insuffisance hépatique (maladie du foie) (voir rubrique 2 « N'utilisez jamais MIRENA »).

### **Patientes souffrant d'insuffisance rénale :**

MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale (maladie du rein).

### Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

### Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

### Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Grossesse :

Vous ne devez pas utiliser MIRENA si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Les grossesses sous MIRENA sont très rares. Le taux d'échec de la contraception par MIRENA est d'environ 0,2 % la première année et le taux d'échec cumulatif est d'environ 0,7 % à 5 ans. Ce taux peut être augmenté si MIRENA est expulsé ou si la paroi de l'utérus est perforée.

Cependant, si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous utilisez MIRENA, le professionnel de santé qui vous suit doit s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une grossesse à l'extérieur de votre utérus. En effet, ce risque est augmenté, en particulier pour les femmes qui ont déjà eu ce type de grossesse, une chirurgie des trompes (organe qui relie l'utérus aux ovaires) ou une infection au niveau des organes génitaux.

C'est pourquoi, vous devez consulter immédiatement un médecin si vous présentez brutalement l'un des signes suivants :

- des saignements alors que vous n'aviez plus vos règles,
- des douleurs importantes du bas du ventre associées à une absence de règles,

- des signes habituels de grossesse associés à des saignements et des malaises.

#### Risque lié au dispositif intra-utérin :

Si la grossesse est intra-utérine (à l'intérieur de l'utérus), le retrait de MIRENA par votre professionnel de santé est recommandé quand cela est possible. Ce retrait peut parfois provoquer une fausse-couche. Si le dispositif ne peut pas être retiré, une interruption de grossesse pourra éventuellement être envisagée.

En cas de maintien du dispositif pendant la grossesse, le risque de complications obstétricales peut être augmenté : infection, fausse couche, rupture prématurée de la poche des eaux, accouchement prématuré. Si le dispositif intra-utérin n'a pas été retiré, la grossesse doit se dérouler sous une surveillance attentive.

#### Risque lié au lévonorgestrel :

En raison de l'administration intra-utérine du lévonorgestrel, la survenue possible d'une malformation sexuelle chez le fœtus ne peut être exclue.

#### **Allaitement :**

Une dose de lévonorgestrel d'environ 0,1% passe dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur la croissance et le développement du nourrisson n'a été rapporté après l'insertion de MIRENA 6 semaines après l'accouchement. Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement.

#### **Fertilité :**

La conception d'un enfant est possible dès le retrait de MIRENA.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Non modifié

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

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT UTILISER MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

#### **Posologie**

MIRENA libère directement dans l'utérus le progestatif (le lévonorgestrel) avec une dose définie dans le temps : à titre d'information, environ 20 microgrammes par 24 heures en début de traitement.

Cette dose diminue progressivement à environ 11 microgrammes par 24 heures au bout de 5 ans.

#### **Mode d'administration**

Il est recommandé que l'insertion de MIRENA soit réalisée exclusivement par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA et/ou ayant été suffisamment formé à la technique d'insertion de MIRENA.

Il placera MIRENA à l'intérieur de votre utérus (voie intra-utérine).

#### **Fréquence d'administration**

L'insertion de MIRENA est plus facile pendant les règles. La première fois, MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Le retrait de MIRENA doit se faire dans les 7 premiers jours des règles si vous avez encore un cycle menstruel.

- Utilisation après un avortement : MIRENA peut aussi être inséré immédiatement après un avortement qui s'est déroulé au cours des 3 premiers mois de grossesse si vous n'avez pas d'infection au niveau de vos organes génitaux.
- Utilisation après un accouchement : avant d'insérer MIRENA, il est recommandé d'attendre que votre utérus ait retrouvé sa taille normale, soit au moins 6 semaines après l'accouchement (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MIRENA ? – « *Perforation de l'utérus* »).
- Après 5 ans de traitement : MIRENA doit être retiré dans les sept premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si vous souhaitez continuer à utiliser cette méthode de contraception, le professionnel de santé qui vous suit pourra lors de la même consultation retirer l'ancien dispositif intra-utérin et vous en poser un nouveau. Si MIRENA est retiré en milieu de cycle et que vous avez eu un rapport sexuel la semaine qui précède, la sécurité contraceptive de MIRENA n'est assurée que si le nouveau dispositif est introduit immédiatement après le retrait.

Si vous désirez une grossesse, MIRENA peut être retiré à tout moment par le professionnel de santé qui vous suit. La conception d'un enfant est possible dès le retrait de MIRENA.

Si vous désirez changer de méthode contraceptive, vous devrez utiliser une contraception mécanique (un préservatif par exemple) au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre pendant la durée indiquée par le professionnel de santé qui vous suit.

### **Durée du traitement**

MIRENA reste efficace pendant une durée maximale de 5 ans.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, MIRENA est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Les effets indésirables très fréquemment observés (chez plus de 10 femmes sur 100) sont les suivants :**

- des maux de tête (céphalées) ;
- des douleurs au niveau du ventre et du bas-ventre, un gonflement abdominal ;
- des troubles des règles notamment des saignements entre les règles, des règles plus abondantes ou moins abondantes, prolongées ou raccourcies, ou des périodes prolongées sans saignements ;
- un écoulement vaginal ;
- une inflammation de la vulve ou du vagin.

**Les effets indésirables fréquemment observés (chez 1 à 10 femmes sur 100) sont les suivants :**

- une humeur dépressive, une dépression, de la nervosité, une baisse de la libido ;
- des migraines ;
- des nausées ;
- de l'acné ;
- un hirsutisme (augmentation excessive des poils) ;
- des douleurs dorsales ;
- des règles douloureuses ;
- des kystes au niveau des ovaires ;
- des douleurs au niveau des seins ;
- une expulsion de MIRENA (complète ou partielle) ;
- une prise de poids.

**Les effets indésirables peu fréquemment observés (chez 1 à 10 femmes sur 1000) sont les suivants :**

- une perte des cheveux (alopécie) ;
- une infection des voies génitales supérieures (par exemple : de l'utérus, des ovaires ou des trompes), une inflammation de l'utérus (endométrite), une inflammation du col de l'utérus (cervicite), une modification bénigne du frottis cervical ;
- un prurit, de l'eczéma ;
- un chloasma (taches brun doré en particulier sur le visage, appelé « masque de grossesse ») ;
- une hyperpigmentation de la peau ;
- un œdème.

**Les effets indésirables rarement observés (chez 1 à 10 femmes sur 10 000) sont les suivants :**

- une perforation de l'utérus.  
Le risque de perforation est plus élevé (entre 1 et 10 cas pour 1 000 utilisatrices) chez les femmes qui allaitent au moment de l'insertion de MIRENA et lorsque MIRENA est inséré dans les 36 semaines après l'accouchement.

**Les effets indésirables suivants ont également été rapportés mais sans que l'on puisse en déterminer la fréquence :**

- une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique). Vous reconnaîtrez les signes d'une allergie par des boutons, des rougeurs (rash cutané), des démangeaisons (urticaire), un brusque gonflement du visage et une difficulté à respirer (œdème de Quincke) ;
- une augmentation de la pression artérielle ;
- une septicémie (infection généralisée) après insertion du dispositif ;
- un cancer du sein.

Si vous tombez enceinte alors que vous utilisez MIRENA, il est possible qu'une grossesse à l'extérieur de votre utérus survienne (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MIRENA ? – « Grossesse extra-utérine »).

Les fils de retrait peuvent être ressentis par le partenaire lors des rapports sexuels.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au moment de l'insertion ou du retrait de MIRENA : douleurs, saignements, malaise vagal (vertige ou évanouissement). Chez les patientes atteintes d'épilepsie (maladie neurologique caractérisée par la survenue de contractions involontaires des muscles ou convulsions), une crise convulsive peut se produire.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié

### **Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié